

***UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID***

***FACULTAD DE MEDICINA***

***TESIS DOCTORAL:***

***LOS AMINOACIDOS Y EL SÍNDROME FIBROMIÁLGICO:  
SU POSIBLE PAPEL PATOGENÉTICO.***

***AUTOR: Ramón Rodríguez Franco***

***DIRECTOR: Prof. Dr. Carlos Pérez de Oteyza.***

***Madrid Junio-1996***

*A Paula y María José ,  
cuyo tiempo sustraje.*

*A mi madre y hermanos,  
por todo lo que me han dado.*

*A mi Padre,  
cuyos frutos nunca recogió.*

## *Agradecimientos*

*Necesariamente han de ser muchos y merecidos:*

*Al Prof. Dr. Carlos Pérez de Oteyza, bajo cuya dirección efectúe este trabajo, por el ánimo y apoyo prestado.*

*A los Drs. Eugenio de Miguel y Ángel Herranz, de los servicios de Reumatología y Bioquímica del Hospital "la Paz", sin cuya aportación técnica no hubiera sido posible este estudio.*

*A los Drs. Francisco Atero Carrasco, Carlos M<sup>a</sup> Pascual Martín-Gamero, Benjamín Martínez Escribano y M<sup>a</sup> Jesús Páramo, compañeros del servicio de Reumatología, cuyas ideas mejoraron este trabajo.*

*A D<sup>o</sup> Ana M<sup>a</sup> González, por su inestimable colaboración y ayuda.*

*A los Drs. Pedro Ruiz López e Isabel Carrasco, por su ánimo constante y ayuda en la redacción.*

*Al servicio de informática del Hospital M.C. "Gómez Ulla", por su inmejorable disposición.*

*A todos aquellos sin los que este trabajo no hubiera sido posible.*

***LOS AMINOÁCIDOS Y EL SÍNDROME  
FIBROMIALGICO.***

***SU POSIBLE PAPEL PATOGENETICO***









## **I. INTRODUCCIÓN.**

<i>1. CONCEPCIÓN HISTÓRICA DEL SÍNDROME FIBROMIALGICO....</i>	<i>11</i>
<i>2. CONCEPTO DE SÍNDROME FIBROMIALGICO.....</i>	<i>15</i>
<i>3. MECANISMO ETIOPATOGENÉTICOS.....</i>	<i>17</i>
<b>3.1 Alteraciones periféricas.</b>	<b>18-23</b>
3.1.1. Alteraciones musculares.....	18
3.1.2. Alteraciones inmunológicas.....	22
3.1.3. Hiperreactividad simpática.....	22
<b>3.2. Mecanismos centrales</b>	<b>23-34</b>
3.2.1. Alteraciones neurohormonales.....	23
3.2.2. Alteraciones psicológicas .....	29
3.2.3. Alteraciones del sueño, .....	33
<b>3.4 .La vía dolorosa y el Síndrome Fibromiálgico</b>	<b>34-38</b>
<b>3.5. Teoría integradora.....</b>	<b>38</b>
<b>3.6. Los aminoácidos y el síndrome Fibromiálgico</b>	<b>44-66</b>
3.6.1. Fuente de aminoácidos.....	46
3.6.2. Degradación de los aminoácidos.....	47
3.6.3. Transporte de los aminoácidos.....	48
3.6.4. El papel de la transaminación.....	49
3.6.5. Aminoácidos y neurotransmisión.....	51
3.6.6. Aplicación del control lógico metabólico.....	52
3.6.7. La síntesis de la serotonina en el cerebro.....	53
3.6.8. Regulación de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos.....	55
3.6.9. Transporte de los aminoácidos al interior del cerebro....	56
3.6.10. Influencia de las concentraciones de los aminoácidos en la actividad funcional de algunos neurotransmisores.....	59
3.6.11. Aminoácidos ramificados.....	61

---

3.4.12. Metabolismo de los aminoácidos ramificados en el músculo.....	64
3.6.13. Los aminoácidos ramificados en las situaciones de estrés	65
3.6.14. Alteraciones metabólicas en las situaciones de estrés....	65

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS.....	71
2. OBJETIVOS.....	71

## III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. PACIENTES Y CONTROLES. ....	75
2. INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS	

<i>Entrevista clínica</i>	77-80
---------------------------	-------

### 1. Instrumento.

1.1 Datos demográficos.....	77
-----------------------------	----

1.2. Datos clínicos.....	77
--------------------------	----

1.3. Datos exploratorios.....	79
-------------------------------	----

2. Procedimientos.....	80
------------------------	----

<i>Escalas analógicas</i>	80-81
---------------------------	-------

1. Instrumento.....	80
---------------------	----

2. Procedimientos.....	81
------------------------	----

<i>Calidad de vida</i>	81-82
------------------------	-------

### 1. Instrumentos.

1.1. E.M.I.A.....	81
-------------------	----

1.2 H.A.Q.....	81
----------------	----

2. Procedimientos.....	82
------------------------	----

<i>Test Psicológicos</i>	82-84
--------------------------	-------

### 1. Instrumentos

1.1. STAI-R.....	82
------------------	----

1.2. BDI.....	83
1.3. SCL-90-R.....	83
2. Procedimientos.....	84
<i>Determinación de aminoácidos</i>	<b>84-87</b>
1. Instrumento.....	84
2. Procedimientos.....	84
<i>Estudio actométrico</i>	<b>88-89</b>
1. Instrumentos.....	84
2. Procedimientos.....	84
<b>3. ANÁLISIS DE LOS DATOS</b>	<b>90-91</b>
<b>III. RESULTADOS</b>	
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.	<b>93-116</b>
1. Variables clínicas.	
1.1. Datos demográficos.....	95
1.2. Datos clínicos.....	96
1.3. Datos exploratorios.....	103
1.2. Escalas analógicas.....	106
1.3. Calidad de vida.....	107
1.4. Test Psicológicos.....	108
1.5. Aminoácidos.....	111
1.6. Estudio Actométrico.....	115
2. CORRELACIONES	<b>116-132</b>
2.1. Aminoácidos y manifestaciones clínicas.....	116
2.2. Aminoácidos y escalas analógicas.....	119
2.3. Aminoácidos y calidad de vida.....	122
2.4. Aminoácidos y manifestaciones psicológicas.....	125
2.5. Aminoácidos y registros actométricos.....	130
3. ANÁLISIS FACTORIAL	<b>132-135</b>

---

**IV. COMENTARIOS**

<i>1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....</i>	<i>141-148</i>
<i>1.1. Características demográficas.....</i>	<i>141</i>
<i>1.2. Características clínicas.....</i>	<i>143</i>
<i>2. CALIDAD DE VIDA.....</i>	<i>149</i>
<i>3. MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS.....</i>	<i>151</i>
<i>4. ESTUDIO ACTOMÉTRICO.....</i>	<i>154</i>
<i>5. LOS AMINOÁCIDOS.....</i>	<i>158</i>

<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>183</b>
-----------------------------	------------

<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>187</b>
-------------------------------	------------

<b>VIII. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURA.....</b>	<b>203</b>
---	------------

---

## **I. INTRODUCCIÓN**

---





Los síndromes de dolor musculoesquelético son uno de los problemas de salud más importantes en los países industrializados<sup>1-3</sup>. Los trastornos crónicos de este tipo son especialmente perturbadores no sólo por el sufrimiento que suponen para el paciente y sus familiares, sino también por los altos costes que implican. Así, investigaciones recientes revelan que los pacientes con este tipo de síntomas constituyen alrededor del 10% del número de pacientes atendidos médicamente y el 60% de las bajas laborales<sup>2</sup>. Más específicamente, se sabe que la Fibromialgia explica entre el 10 y el 30% de estos dolores<sup>3</sup>, ocasionando entre el 2 y el 5% de las consultas ambulatorias en EE.UU. y el 7,5 % en Europa<sup>4</sup>. Los servicios de Reumatología dedican más tiempo a este trastorno que a ninguna otra patología, con la excepción de la artritis reumatoide. Se puede decir que entre el 10 y el 25% de los pacientes referidos a los reumatólogos tienen Fibromialgia<sup>4</sup>. Los estudios poblacionales llevados a cabo estiman que la prevalencia en la población varía entre el 1 y 3% de la misma, siendo mucho más frecuente en mujeres (88%) que en hombres<sup>4,5,6</sup>. También se ha de tener en cuenta que estos trastornos son más frecuentes en personas con menores ingresos económicos y menor nivel educativo. Estando estas variables asociadas a la gravedad de la enfermedad y la incapacidad laboral<sup>1</sup>.

Como vemos la importancia de la enfermedad viene determinada por su alta prevalencia, los sufrimientos que ocasiona y los altos costes que tiene, tanto sociales como sanitarios

## **1. CONCEPCIÓN HISTÓRICA DEL SÍNDROME FIBROMIALGICO**

Desde la antigüedad son conocidos los patrones de dolor difuso musculoesquelético, pero es en los últimos 150 años cuando estos problemas se han

estudiado y diferenciado entre sí, separando entre enfermedades articulares y de partes blandas, y distinguiendo dentro de cada una de ellas diferentes patologías.

A mediados del siglo pasado Froriep<sup>7</sup> describió la existencia de unos lugares "duros" en los músculos de 148 de los 150 pacientes con reumatismo de partes blandas, muchos de los cuales eran dolorosos a la presión. Cuarenta años más tarde en Norteamérica, Beard , aportó otro concepto interesante: el del síndrome de "Myelasthenia", reconociendo no sólo el dolor sino también parte de los síntomas asociados, asumiendo que el mismo era un subtipo de la Neurastenia.

Gowers, a principios de este siglo, fue el primero que introdujo el termino "Fibrositis", basado en la existencia de una marcada sensibilidad exploratoria unida a los síndromes regionales dolorosos. En ese mismo año, 1904, Stockman describió en las biopsias de los pacientes con reumatismos de partes blandas " una hiperplasia inflamatoria del tejido conectivo". Estos hallazgos no han sido reproducidos por ningún autor posteriormente<sup>8</sup>. Durante el primer tercio de este Siglo comenzó a estar en desuso el término Fibrositis, perdiendo el favor de los círculos académicos hasta mediados de este Siglo. En este momento surgen dos conceptos interesantes: el Síndrome de Dolor Miofascial con los puntos gatillo y el reumatismo psicógeno.

A finales de los años 30 y en los 40 cuando se acuñó el término de "trigger points", siendo definidos como aquellas zonas en las que aplicada presión causaban dolor referido o desencadenaban el dolor que refería el paciente. El concepto de **dolor miofascial** es debido a Travell<sup>9</sup> y posteriormente desarrollado por ella misma en unión de Simons<sup>10</sup>, se trata de un cuadro de dolor musculoesquelético localizado en uno o más grupos musculares y que se caracteriza por la existencia de unos puntos "gatillos". Estos

puntos "gatillo", son áreas localizadas en el músculo y cuya presión desencadena dolor a distancia.

Otro concepto emergente en aquella época y con gran trascendencia fue el de "Reumatismo Psicógeno" o "Reumatismo de tensión" debido a Boland<sup>11</sup>. El dolor generalizado o regional del aparato locomotor puede ser un síntoma importante en los pacientes con histeria, trastornos somatomorfos, depresión o esquizofrenia, entre otros. El Reumatismo Psicógeno, se caracteriza por dolor musculoesquelético en el contexto de una enfermedad psíquica, teniendo las molestias un carácter funcional, ya que no existe una base orgánica que las justifique o si existe es insuficiente para explicar los síntomas.

En 1975 Hench<sup>12</sup>, utilizó por primera vez el término **Fibromialgia**, para resaltar la preeminencia de los fenómenos dolorosos musculares y la ausencia de los inflamatorios, abandonando el término Fibrositis. En esta década también destacaron los trabajos de Smythe<sup>13</sup> sobre los "tender points" y Moldofsky<sup>14</sup> sobre los trastornos del sueño en estos pacientes. En 1990, el American College of Rheumatology describió los criterios de clasificación de la Fibromialgia<sup>15</sup>

A lo largo de la evolución histórica podemos observar como existe una cierta confusión entre los conceptos de Fibromialgia, síndrome de dolor miofascial y reumatismo psicógeno. En la Tabla I se muestran los sinónimos empleados para definir el síndrome fibromiálgico a lo largo de la historia, pudiendo observarse la confusión existente entre las tres entidades clínicas.

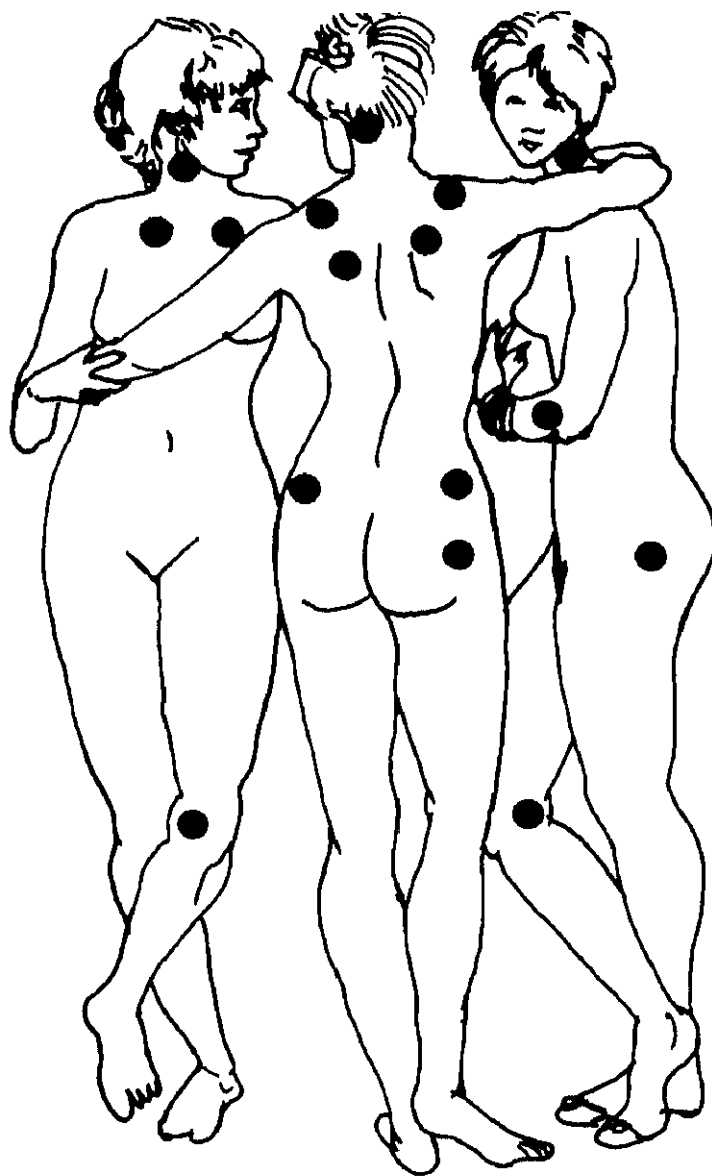
**Tabla I.** Sinónimos del Síndrome Fibromiálgico.

---

<i>Myelasthenia</i>	<i>Neurofibrositis</i>
<i>Síndrome cervicobraquial</i>	<i>Reumatismo nodular</i>
<i>Síndrome miotensivo</i>	<i>Síndrome del sueño no reparador</i>
<i>Síndrome del dolor crónico</i>	<i>T. cervicobraquial ocupacional</i>
<i>Reumatismo crónico</i>	<i>Mialgia ocupacional</i>
<i>Trastorno por trauma acumulativo</i>	<i>S. del sobreuso ocupacional</i>
<i>Herniaciones grasas</i>	<i>S. de amplificación del dolor</i>
<i>Fibromiositis</i>	<i>S. de piriforme.</i>
<i>Síndrome Fibropático</i>	<i>S. del punto de presión</i>
<i>Miopatía funcional</i>	<i>Fibrositis primaria</i>
<i>Áreas de hipersensibilidad</i>	<i>Reumatismo psicógeno</i>
<i>Miofibrositis intersticial</i>	<i>Lesión por esfuerzo repetitivo</i>
<i>Áreas de lesión</i>	<i>S. del esfuerzo repetitivo</i>
<i>Síndrome lumbar bajo</i>	<i>Miositis reumática</i>
<i>Callos musculares</i>	<i>T. de la modulación de dolor</i>
<i>Miopatía reumática</i>	<i>S. escapulocostal</i>
<i>Endurecimiento muscular</i>	<i>Áreas sensitivas</i>
<i>Reumatismo muscular</i>	<i>Depósitos sensitivos.</i>
<i>Dolor musculofascial</i>	<i>Reumatismos de partes blandas</i>
<i>S. del Esfuerzo ocupacional</i>	<i>Fibrositis de tensión de las piernas</i>
<i>Mialgia</i>	<i>Mialgia Tensional</i>
<i>Miodisneuria</i>	<i>Mialgia tensional del suelo pélvico</i>
<i>Disfunción del dolor miofascial</i>	<i>Tensión de cuello</i>
<i>Síndrome de dolor miofascial</i>	<i>Miofibrositis traumática</i>
<i>Miofibrositis</i>	<i>S. de los puntos Gatillos</i>
<i>Síndrome mioespástico</i>	<i>S. de las zonas gatillo</i>

---

## 2. CONCEPTO



*Figura 1. Localization de los puntos sensibles a la presión ("tender points"), según el A.C.R*

El **Síndrome Fibromiálgico (SFM)**, - Fibromialgia -, es un Reumatismo no articular que se describe como un trastorno de la modulación del dolor, de etiología

desconocida y que se caracteriza por dolor musculoesquelético difuso crónico, rigidez, sueño no reparador, fatiga y el hallazgo a la exploración clínica de dolor a la palpación en unas localizaciones anatómicas precisas. Con frecuencia se asocia a cefaleas, colon irritable, fenómeno de Raynaud, síndrome seco, síndrome de fatiga crónica y trastornos emocionales<sup>16</sup>.

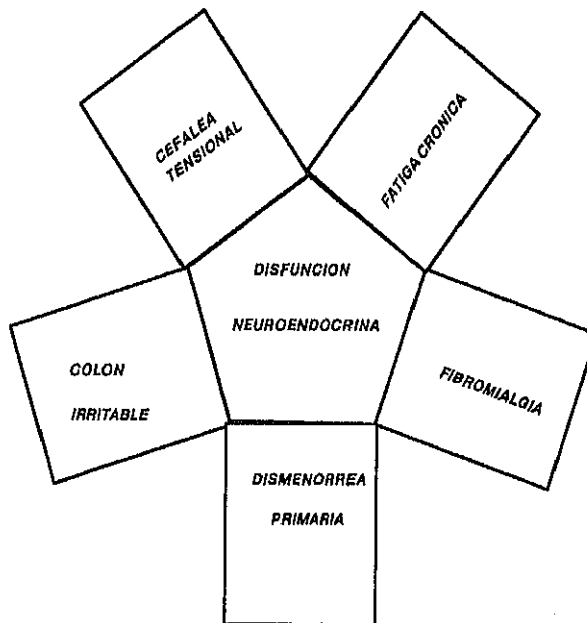
En 1990, el **American College of Rheumatology (ACR)**, propuso unos criterios de clasificación de la Fibromialgia (SFM)<sup>15</sup>. Los criterios propuestos fueron: La existencia de dolor difuso de más de tres meses de evolución, en combinación con dolor a la palpación en 11 o más de los 18 puntos dolorosos específicos ("Tender points") (Tabla IV y V, Figura 1).

Se han propuesto diferentes clasificaciones para la Fibromialgia, aunque ninguna es aceptada de forma unánime. La más comúnmente admitida es<sup>17,18</sup> : **Primaria**, cuando se presenta el síndrome de forma aislada sin ningún otro trastorno musculoesquelético que pueda justificar el cuadro clínico. **Secundaria**, si existe un trastorno que puede causar SFM. Sin embargo, esta clasificación no esta universalmente aceptada, ya que propone unos mecanismos causales que no han sido demostrados, proponiéndose la utilización del término **concurrente o coexistente** en vez del secundario<sup>19</sup>. En un estudio reciente<sup>15</sup>, no se encontraron diferencias demográficas, en el nivel de dolor, función psicológica o sintomatología entre la Fibromialgia primaria y la secundaria o concurrente, proponiéndose el abandono de esta clasificación. También se ha utilizado el término **Fibromialgia localizada o regional**<sup>4,20</sup> para hacer referencia al SFM con el dolor circunscrito a una o varias regiones corporales , aunque con todo el cuadro clínico característico, creándose a veces confusión con el síndrome de dolor miofascial. Nuestro grupo utiliza el termino Fibromialgia incompleta para hacer referencia a la Fibromialgia que no reúne criterios de la ACR por faltar alguno de los requisitos, y que con

frecuencia corresponde a períodos evolutivos de la misma como recientemente parece demostrarse<sup>21,22,23</sup>.

A pesar de la aparente claridad diagnóstica, los criterios propuestos y las diferentes clasificaciones presentan problemas tautológicos importantes<sup>4,24</sup>.

### **3. MECANISMOS ETIOPATOGENICOS EN LA FIBROMIALGIA.**



*Figura 2. En la base de los denominados síndromes funcionales, existe un factor patogénico común, la existencia de disfunciones neuroendocrinas.*

La Fibromialgia forma parte de los mal denominados Síndromes Funcionales, junto con la cefalea crónica, la dismenorrea, el síndrome de la fatiga crónica y el colon irritable. Todos estas entidades tienen una serie de características comunes<sup>25</sup>, como por ejemplo afectar más a mujeres, ausencia de cambios anatomopatológicos específicos en



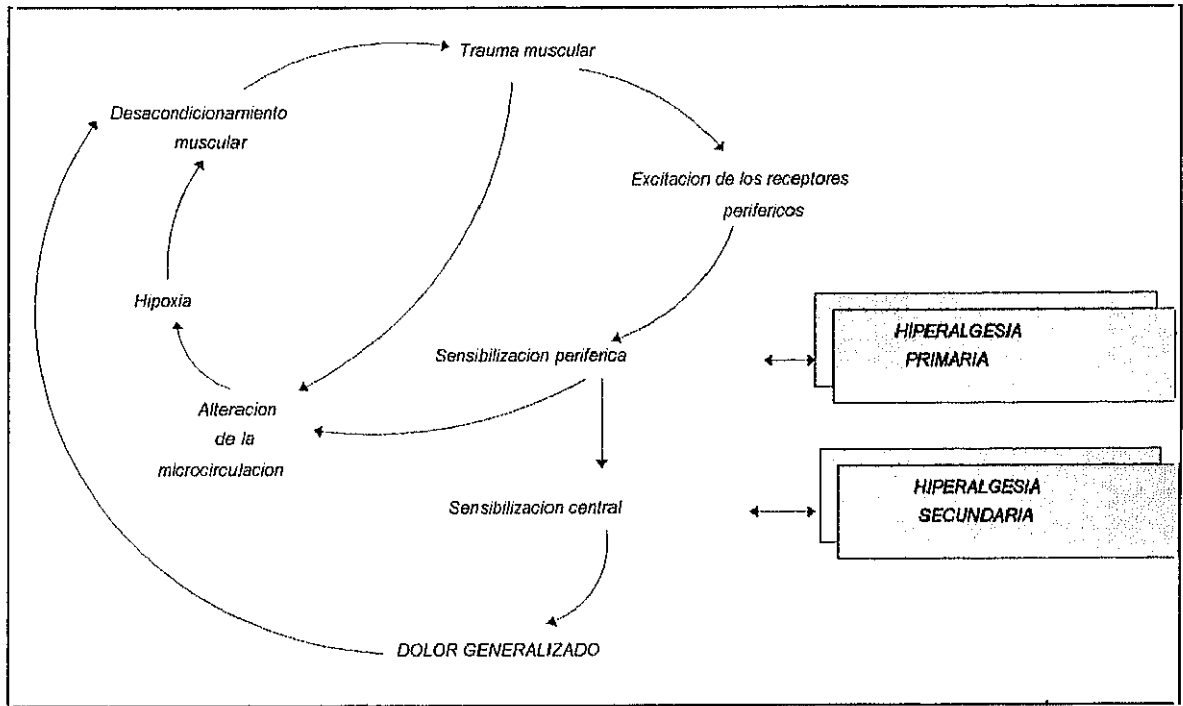
los tejidos periféricos y la falta de alteraciones en las pruebas de laboratorio normalmente utilizadas, con excepción del descubrimiento por Klein<sup>26</sup> de un elevado número de pacientes con Fibromialgia que presentan anticuerpos antiserotonina y antigangliósido ( 70% ) . Todos estos eventos han llevado a que algunos autores etiqueten a estos trastornos de origen funcional. Sin embargo, los últimos descubrimientos muestran la existencia de alteraciones en el sistema hormonal y en los neurotransmisores de estos enfermos, siendo más correcto etiquetarlos de *Síndromes de Disfunción Neuroendocrina*<sup>27</sup>, de acuerdo a nuestro nivel actual de conocimientos.

La patogénesis no es bien conocida y parece ser multifactorial, representando la Fibromialgia, la vía final de diferentes procesos. Las investigaciones en este campo, nos permiten sospechar los mecanismos que desencadenan y posiblemente perpetúan el cuadro clínico. A continuación se expone los hallazgos más relevantes llevados a cabo en los últimos años, y las teorías sobre los mecanismos patogénicos que implicarían. Los agrupamos desde el punto de explicativo en dos grandes grupos: **mecanismos centrales y periféricos.**

### **3.1. ALTERACIONES PERIFÉRICAS**

#### **3.1.1. Alteraciones musculares**

Desde las comunicaciones iniciales de Gowers y Stockman se ha tratado de hallar alteraciones musculares que justificasen el cuadro de dolor muscular, fatiga y rigidez que presentan estos enfermos. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento no permiten dilucidar cual es el papel exacto del músculo en la Fibromialgia.



**Figura 3.** En este esquema se muestran los posibles mecanismos patogénicos que contribuyen al desarrollo y cronificación de la Fibromialgia a partir del músculo.

Las enzimas musculares y la mayoría de los estudios EMGs efectuados son normales o presentan alteraciones poco específicas<sup>28 29 30</sup>. **Los estudios morfológicos** del músculo de estos pacientes muestran algunas anomalías, como las descritas por el grupo Escandinavo<sup>31 32</sup>, sin embargo, no son específicas de la Fibromialgia, ya que pueden ser encontradas en controles sanos o en pacientes con dolor miofascial<sup>33</sup>. Las alteraciones descritas consisten en: aspecto mordido de las fibras tipo I, mitocondrias hinchadas, variación en el tamaño de las fibras, fibras rojas rasgadas y morfología en banda elástica, estos hallazgos fueron replicados por Yunnus<sup>34</sup>

Se postuló que estos cambios morfológicos podrían ser debidos a **hipoxia tisular**, para tratar de demostrarlo, Lund y cols<sup>35</sup> midieron la presión tisular de O<sub>2</sub> en pacientes con la enfermedad y en controles, hallando mala distribución del flujo capilar en todos los pacientes con Fibromialgia y en ningún control. Bennet y su grupo<sup>36</sup>, en este mismo sentido, encontraron que al analizar el intercambio gaseoso de los músculos al realizar ejercicio, hallaron que existía una disminución del flujo sanguíneo en los pacientes con Fibromialgia en comparación con los controles.

La siguiente hipótesis que se manejó fue que esta hipoxia tisular daría lugar a una **alteración en el metabolismo energético del músculo**, que sería el causante del dolor y la fatigabilidad que presentan estos enfermos. Bengtsson y cols<sup>37</sup> investigaron las concentraciones de diferentes fosfatos en las biopsias de músculos, encontrando concentraciones reducidas de ATP y fosfocreatina (Pcr) en los pacientes con Fibromialgia en relación con los controles. Estos estudios tienen un valor dudoso, ya que tanto el ATP como Pcr se degradan rápidamente y sus niveles dependen del entrenamiento físico. Para tratar de soslayar este problema y comprobar la exactitud de estos hallazgos, se recurrió a la utilización de la espectroscopia del P<sup>31</sup> mediante la resonancia magnética nuclear (P<sup>31</sup>-RMN)<sup>38</sup> para valorar los fosfatos de alta energía. Dos recientes estudios efectuados sobre pacientes con Fibromialgia, suministran información muy interesante y esclarecedora. En uno de estos estudios<sup>39</sup> en que se utilizaron controles con igual nivel de preparación física, valorando el consumo máximo de O<sub>2</sub>, contracción voluntaria máxima y estudio espectroscópico (P<sup>31</sup>-RMN), no se encontraron diferencias en reposo, durante el ejercicio o en la recuperación en las concentraciones de los fosfatos de alta energía entre los pacientes con Fibromialgia y los controles. En el otro estudio<sup>40</sup> en que utilizaba la P<sup>31</sup>-RMN, no se hallaron tampoco diferencias con respecto al cocientes Pi/Pcr siguiendo al ejercicio agudo entre los dos grupos, aunque encontró en

un grupo de pacientes de Fibromialgia una elevación en la zona de los fosfodiésteres. Estos productos se liberan de la membrana celular por acción de las fosfolipasas sobre los fosfolípidos, pudiendo indicar una alteración en la integridad de la membrana en este grupo de pacientes con la enfermedad.

De los resultados de estos últimos estudios, se pueden concluir que tanto los cambios morfológicos como la hipoxia tisular o los niveles de fosfatos de alta energía sean posiblemente inespecíficos y secundarios a un músculo desentrenado.

Bennett y su grupo, siguen proponiendo que el defecto primario en la Fibromialgia es un **microtrauma muscular** secundario a la falta de acondicionamiento físico al que estos pacientes pueden estar genéticamente predispuestos. Sin embargo, estudios controlados llevados a cabo no muestran que existan cambios musculares significativos con trauma o exista una activación de los nociceptores musculares. Mientras que la falta de acondicionamiento físico puede jugar un papel importante, aunque parece ser secundario a fatiga o dolor, o ambos.

No obstante, el músculo juega un papel importante al ser el "órgano diana " de la enfermedad, e incluso en un número relativamente alto de casos el cuadro comienza tras un traumatismo, un síndrome de dolor miofascial o un esfuerzo repetitivo<sup>42</sup>. Parece ser, según nuestro grado de conocimientos actuales, que en el grupo de pacientes al que antes nos referimos, existe una hiperalgesia primaria debida a la lesión muscular, que posteriormente se hace secundaria y se generaliza por diversos mecanismos, entre los que juega un papel importante la plasticidad del SNC. Son necesarios más estudios para poder juzgar cual es el papel del músculo en el Síndrome que nos ocupa.

### **3.1.2. Alteraciones inmunológicas.**

Durante un tiempo se pensó que podría tratarse de una enfermedad inmunológica, ya que de forma anecdótica se han encontrado alteraciones de la inmunidad<sup>43</sup>, como la actividad anormal de las células "Natural Killer", incrementos de la actividad de las células T estimuladoras o un porcentaje de enfermos con ANA positivos. Sin embargo, los estudios llevados a cabo son discordantes entre los diversos autores y se han realizado en un número reducido de pacientes. Todos estos hechos hicieron que la teoría fuera abandonada.

En 1992, Klein y su grupo<sup>26</sup>, dieron un giro radical a este pensamiento. Ellos propusieron la hipótesis de que en la base de la enfermedad se encontraba una alteración inmunitaria, por lo que analizaron la existencia de **anticuerpos antiserotonina y antigangliósidos** en el suero de estos pacientes, que parecen formar parte de los receptores a la serotonina (Gm1, GD1a, GD1b, GT1b), encontrando niveles elevados en mas del 70% de los pacientes con Fibromialgia estudiados. Estos anticuerpos tal vez representarían una activación oligoclonal y hasta cierto punto selectiva, ya que en general no se detecta la presencia de otros anticuerpos en tipo de pacientes. Sin embargo, este hallazgo hay que ponerlo en cuarentena, ya que en los tres años transcurridos desde su comunicación ningún otro grupo ha conseguido reproducirlo, fundamentalmente por falta de estandarización de los sueros.

### **3.1.3. Hipereactividad simpática.**

Otros factores periféricos de posible significación incluye **hiperactividad simpática**, que puede jugar un papel importante en algunos pacientes con Fibromialgia. Su intervención es sugerida por el vasoespasmo producido por el frío con concentraciones elevadas de receptores plaquetarios alfa 2 adrenérgicos<sup>44</sup>, por la

actividad simpática alterada con un incremento de la conducción eléctrica a través de la piel<sup>45</sup> y con una vasoconstricción disminuida durante el test del "cold presor", así como una disminución del dolor periférico y del dolor a la palpación tras un bloqueo epidural opiode<sup>46</sup> y simpático regional<sup>47a</sup>. Sin embargo, se necesitan más estudios con controles apropiados y evaluar simultáneamente los factores psicológicos para poder dilucidar el papel que desempeña el sistema simpático.

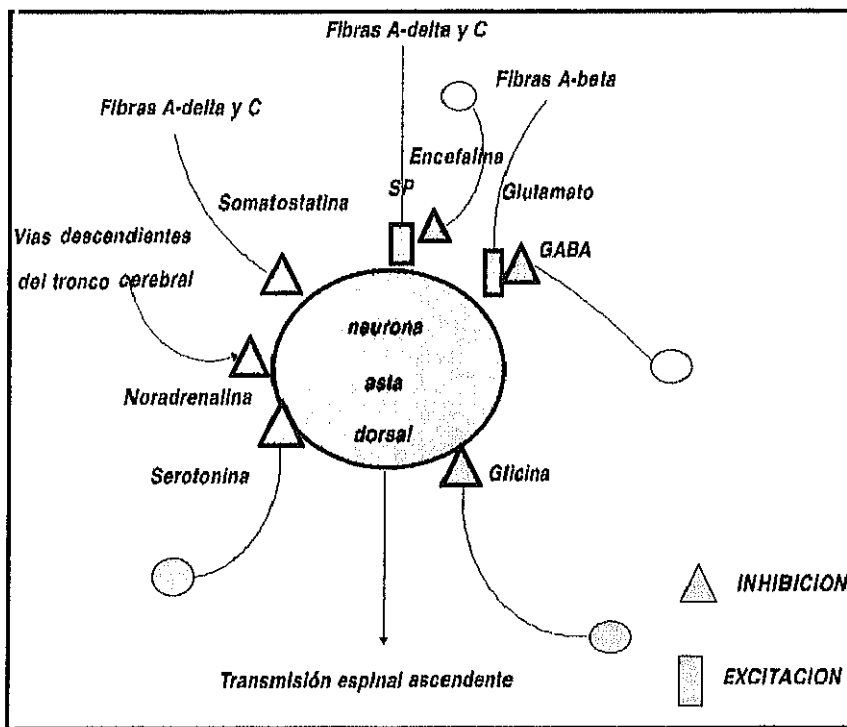
### **3.2. MECANISMOS CENTRALES**

#### **3.2.1. Alteraciones neurohormonales.**

La **serotonina** es un neurotransmisor que interviene modulando las sensaciones nociceptivas a través de una acción inhibitoria descendente, parece estar involucrada además en múltiples acciones como: en el inicio y perpetuación de la fase de sueño profundo 4 NoREM, en la regulación de la secreción de determinadas hormonas o en los cambios de conducta. Otros neurotransmisores utilizados por el sistema inhibitorio son además de la serotonina, las encefalinas, noradrenalina, glicina, ácido gamma amino butírico (GABA) y somatostatina.

Existen bastante hallazgos en el momento actual que nos permiten sospechar la existencia de un metabolismo de la serotonina alterado. Se han encontrado concentraciones de triptófano (precursor de la serotonina) en plasma disminuidos en los pacientes con Fibromialgia en relación con los controles sanos<sup>47</sup>, una disminución del transporte del triptófano plasmático<sup>48</sup> (indicador de la entrada de dicho aminoácido en cerebro), una disminución de los niveles plasmáticos de serotonina<sup>51</sup>, y por último una disminución en líquido cefalorraquídeo de 5-hidroxiindolacético (un metabolito de la serotonina) en pacientes con Fibromialgia al comparar con controles sanos y con

pacientes afectados por enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide<sup>49,50</sup>. Los niveles periféricos de serotonina se pueden medir indirectamente a través de los receptores para la serotonina que tienen las plaquetas, utilizando imipramina marcada que se une a estos receptores, encontrándose una alta densidad de receptores plaquetarios para serotonina en la Fibromialgia, y que se interpreta como un mecanismo de adaptación a los niveles bajos de serotonina<sup>51</sup>.



**Figura 4.** En este esquema se muestran algunos de los principales neurotransmisores a nivel del asta posterior. En esquema faltan algunos como, CGRP, CCK, VIP, Ach, dinorfinas y neurotensinas.

La **sustancia P**, es un neuropéptido implicado en la modulación de los impulsos nociceptivos. Pero al contrario que la serotonina tiene un efecto amplificador de dichos impulsos. La sustancia P se secreta antidrómicamente a través de los axones

tras la estimulación de las fibras dolorosas, dando lugar a una sensibilización de los receptores, y a una reacción local mediada por los mastocitos que forma parte de la inflamación neurógena. A la vez, también se secreta de forma ortodrómica en la médula espinal tras la excitación de las fibras dolorosas, dando lugar a una sensibilización de las neuronas sensitivas del asta posterior.

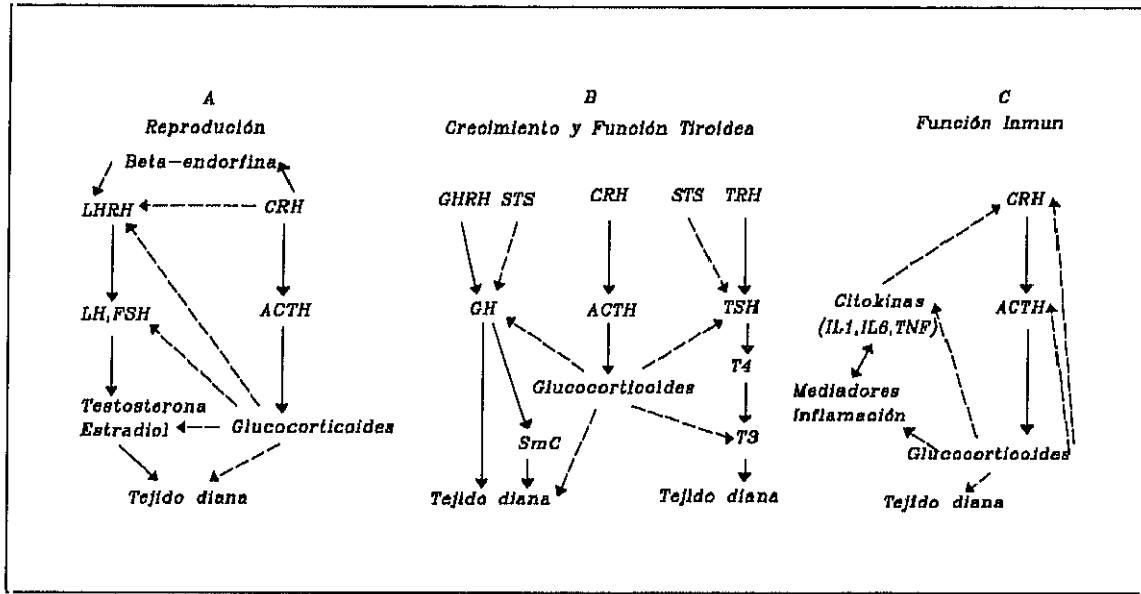
La médula espinal actúa como “compuerta” a la entrada de los estímulos dolorosos; del equilibrio entre los neurotransmisores excitadores (como por ejemplo la sustancia P) y los inhibidores (como por ejemplo la serotonina o la noradrenalina) a este nivel depende que la señal dolorosa se atenúe o se magnifique. Así la disminución de los neurotransmisores inhibidores de la vía del dolor o el aumento de los excitadores provocaría **la magnificación de las señales dolorosas**. En la Fibromialgia parecen ocurrir estas dos cosas, ya que además de estar disminuidos los niveles de serotonina, encontramos una elevación de la concentración de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo<sup>56</sup>, aunque con unos niveles normales en plasma<sup>55</sup>.

Los niveles de otros neurotransmisores implicados en la nocicepción estudiados en el Síndrome Fibromiálgico son normales, como los niveles de **beta endorfinas** que son normales tanto en suero<sup>52</sup> como en líquido cefalorraquídeo<sup>53</sup>. Los niveles en líquido cefalorraquídeo de otros neuropéptidos transmisores entre los que se incluyen **dinorfina A y metencefalina-arg-6-phe**, en pacientes con Fibromialgia también son normales al comparar con controles<sup>54</sup>.

Como hemos visto, hay evidencias de que en la Fibromialgia existe una **alteración del sistema simpático**, asimismo existe un metabolismo de las catecolaminas alterado, habiéndose encontrado en algunos casos un aumento de eliminación urinaria



sobre todo de noradrenalina. También se han encontrado elevaciones de dopamina y noradrenalina en plasma, con niveles normales o bajos de adrenalina<sup>57,58</sup>.

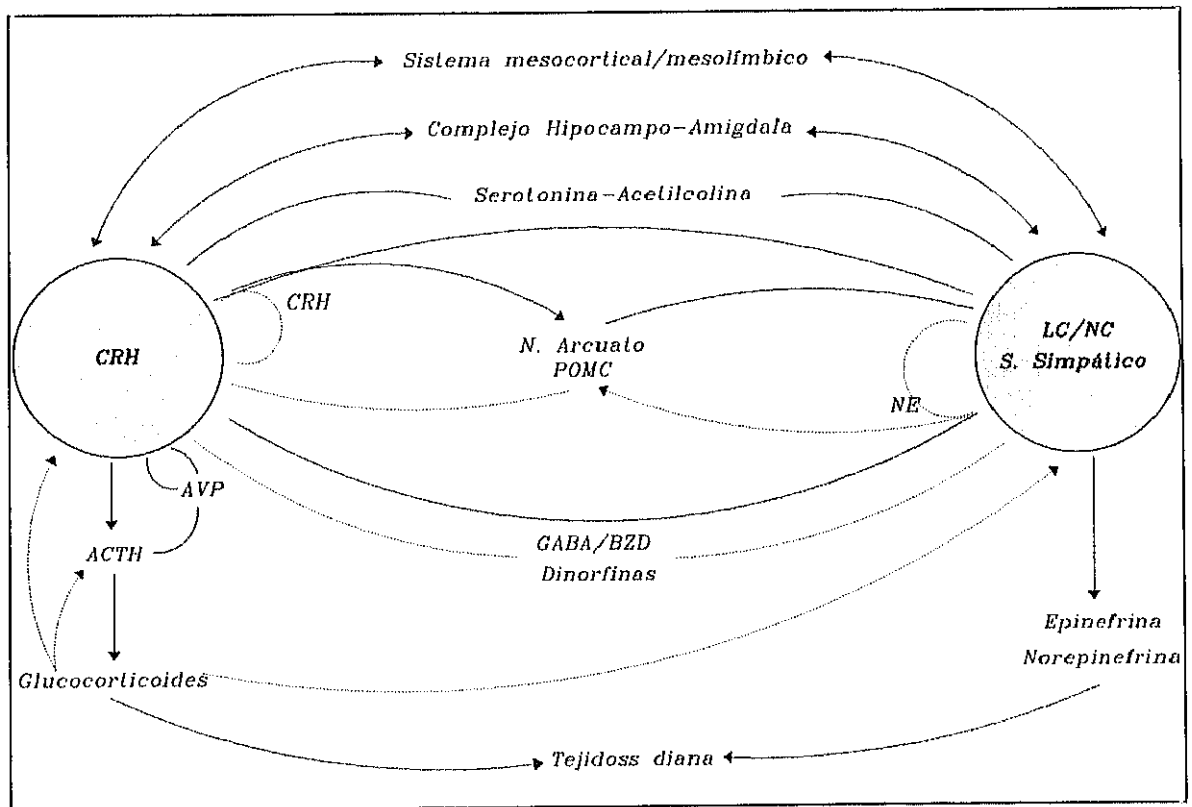


**Figura 5.** Esquema simplificado de las interrelaciones entre los ejes hipotálamo-hipófiso-adrenal y los sistemas neuroendocrinos<sup>64</sup>.

Es un hecho clínico repetidamente contrastado la relación del estrés para los pequeños acontecimientos de la vida diaria<sup>59,60,61</sup>, y la sintomatología de la Fibromialgia en un subgrupo de pacientes. Es un hecho conocido las relaciones entre el sistema del estrés y los mecanismos reguladores del dolor<sup>64</sup>. Los sistemas de adaptación neuroendocrinológica al estrés, constituyen un interesante y complejo sistema en (Figuras 5 y 6)<sup>63,64</sup>, cuyo desequilibrio podría estar en la base de determinadas patologías<sup>58</sup>.

Los estudios llevados a cabo sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en los pacientes con Fibromialgia, nos permiten constatar la existencia de alteraciones. Los niveles basales de la **hormona corticotropa (ACTH)**, así como su respuesta a la

hipoglucemia inducida por insulina o la administración de CRF, son superiores en los pacientes con Fibromialgia si se les compara con controles normales. Este aumento de ACTH no lleva aparejado un aumento paralelo en la secreción de cortisol<sup>65</sup>. En el test de supresión de dexametasona no se encontró escape ni en fibromiálgicos ni en controles. Además, la respuesta del cortisol a la ACTH está disminuida y retrasada con el ejercicio a pesar de niveles basales normales, y hay un pico más alto del índice diurno y una menor excreción urinaria de 24 horas de cortisol libre en comparación con controles sanos y pacientes con artritis<sup>66,67</sup>.



**Figura 6.** Representación simplificada de los componentes centrales y periféricos del sistema del Estrés, sus relaciones funcionales y correlaciones con otros sistema del SNC<sup>64</sup>.

Otra hormona estudiada en el Síndrome Fibromiálgico es la **hormona del crecimiento (GH)**. La secreción de la hormona del crecimiento esta regulada por dos péptidos hipotalámicos, la GHRH y la somatostatina.; pero también por un mecanismo de "feedback" negativo y por medio de mecanismos de control neural. Esta secreción es a pulsos y esta relacionada con la fase 4 del sueño, en la que se secreta el 80 % de la producción diaria. El IGF-1 o somatomedina C, es el mediador más importante de las acciones anabólicas de la GH, y es un prerrequisito para la incorporación de los aminoácidos para mantener la homeostasis normal del músculo. Bennett y su grupo<sup>70</sup>, postularon que las anomalías del sueño que presentaban estos enfermos debían dar lugar a alteraciones en la secreción de la GH. Al analizar indirectamente los niveles de GH, mediante la medida de los niveles plasmáticos de somatomedina C (IGF-1), encontraron unos niveles basales más bajos en los pacientes con Fibromialgia que en los controles. Nosotros hemos reproducido estos hallazgos al encontrar niveles basales más bajos de GH, IGF-1 y BP3 en los pacientes con Fibromialgia que los controles. Ferraccioli<sup>71</sup>, ha descrito otras alteraciones en el eje de la GH, como la hiporespuesta de la GH y el IGF-1 a la hipoglucemia.

Otros estudios endocrinos realizados en Fibromialgia han demostrado niveles basales y diurnos normales de **prolactina**, pero con un aumento en respuesta a la hormona liberadora de tirotropina (TRH)<sup>68</sup>, así como una asociación entre hiperprolactinemia y la enfermedad. En lo que respecta a la **función tiroidea**, la secreción basal es normal al comparar con controles, sin embargo los pacientes con Fibromialgia responden a la inyección de TRH con una menor secreción de tirotropina y hormonas tiroideas<sup>69</sup>. Los niveles de calcio libre en suero y de calcitonina se han encontrado a niveles significativamente más bajos que en controles, con concentraciones normales de hormona paratiroidea<sup>41</sup>.

### **3.2.2. Alteraciones psicológicas.**

La relación entre la Fibromialgia y los trastornos psicológicos o psiquiátricos es uno de los temas más controvertidos y fascinantes. Durante mucho tiempo se equiparó SFM y reumatismo psicógeno, aunque en el momento actual se consideran como dos entidades clínicas claramente diferenciadas<sup>11a</sup> (Tabla II), no siendo preciso que existan alteraciones psicológicas para el desarrollo del cuadro clínico de la Fibromialgia.

A pesar de los múltiples estudios realizados sobre la valoración de los aspectos psicológicos del SFM, los resultados obtenidos no son concluyentes. Las alteraciones más frecuentemente descritas son: **depresión**<sup>72,78</sup>, **ansiedad**<sup>75,76,79</sup> y el denominado **perfil del dolor crónico**<sup>72,77,78,80-82</sup>.

Las técnicas psicológicas más utilizadas en los estudios realizados en este tipo son Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) y la entrevista estructurada DMS III-M (DIS). Los resultados obtenidos con el MMPI han sido puntuaciones más elevadas en depresión, histeria e hipocondría que los controles y los pacientes con Artritis Reumatoide, reuniendo solo un tercio de los pacientes con Fibromialgia criterios diagnósticos para alguna enfermedad psiquiátrica<sup>72</sup>. Otros test utilizados como: SCL 90-R<sup>62,83</sup>, BDI<sup>83</sup>, STAI<sup>76</sup>, Escala de Hamilton<sup>76</sup>, BPI<sup>84</sup> o Zung Depression<sup>73</sup>, en general no mostraron grandes diferencias entre los pacientes con Fibromialgia y los controles, excepto en los niveles de depresión que Ahles<sup>72,73</sup> encontró más elevados en los pacientes con SFM y Artritis Reumatoide (AR) que en los controles y Hudson<sup>75</sup> que los halló más elevados en el SFM que en la AR y los controles. La validez de estos estudios esta sometida a discrepancia, ya que estos test no fueron diseñados para valorar enfermos con dolor crónico y los resultados obtenidos podrían estar artefactados<sup>85</sup>.

*Tabla II. Diferencias entre el Síndrome Fibromiálgico y el Reumatismo Psicógeno*

<i>Características</i>	<i>Fibromialgia</i>	<i>Reumatismo Psicógeno</i>
<i>Enfermedad Psiquiátrica</i>	< 30 %	100 %
<i>Dolor</i>	Difuso.	Difuso o localizado.
<i>"Tender points"</i>	Si. Uniformes.	Si. No uniformes.
<i>Puntos control</i>	Normalmente negativos.	Positivos.
<i>Curso clínico del dolor y la enfermedad psiquiátrica.</i>	Los síntomas se pueden exacerbar por el trastorno psiquiátrico.	Paralelo.
<i>Remisión de la enfermedad psiquiátrica</i>	SFM continua	Desaparición del dolor.

En la DIS, se ha encontrado en general, un aumento de la prevalencia de depresión en estos enfermos, aproximadamente un tercio de los pacientes reunían criterios de depresión de acuerdo a la DSM III, en el momento de la entrevista, aunque más del 70 % tenían historia de depresión pasada o presente<sup>76,86</sup>. Esta relación entre SFM y depresión no parece ser causal, sino que tal vez tengan mecanismos patogénicos comunes. Kismayer utilizando la misma técnica no encontró ninguna diferencias significativas entre los pacientes y los controles<sup>87</sup>.

Los estudios realizados para valorar las manifestaciones psiquiátricas hasta el momento actual presentan algunos problemas metodológicos, además del expresado anteriormente de falta de adecuación de algunos test para valorar pacientes con dolor crónico, los estudios han sido realizados con un reducido número de pacientes, existe un falta de homogeneidad tanto en los pacientes como en los controles.

Otro problema es el que representa que analicemos los perfiles psicológicos de los pacientes con SFM que acuden al médico, y no el perfil de los pacientes que presentan la enfermedad en la población, ya que se ha observado que en algunas enfermedades funcionales como el colon irritable, los pacientes que acudían al médico presentaban mayores anormalidades psicológicas que los que no acudían, exhibiendo estos últimos unos perfiles psicológicos equiparable a la población general<sup>88</sup>. Por lo tanto, de los estudios realizados hasta en momento actual no se puede concluir que la Fibromialgia sea secundaria a un trastorno psiquiátrico<sup>74</sup>. Las relaciones entre SFM y trastornos psiquiátricos se expresan en la Tabla III.

*Tabla III. Relaciones entre el síndrome Fibromiálgico y enfermedades psiquiátricas.*

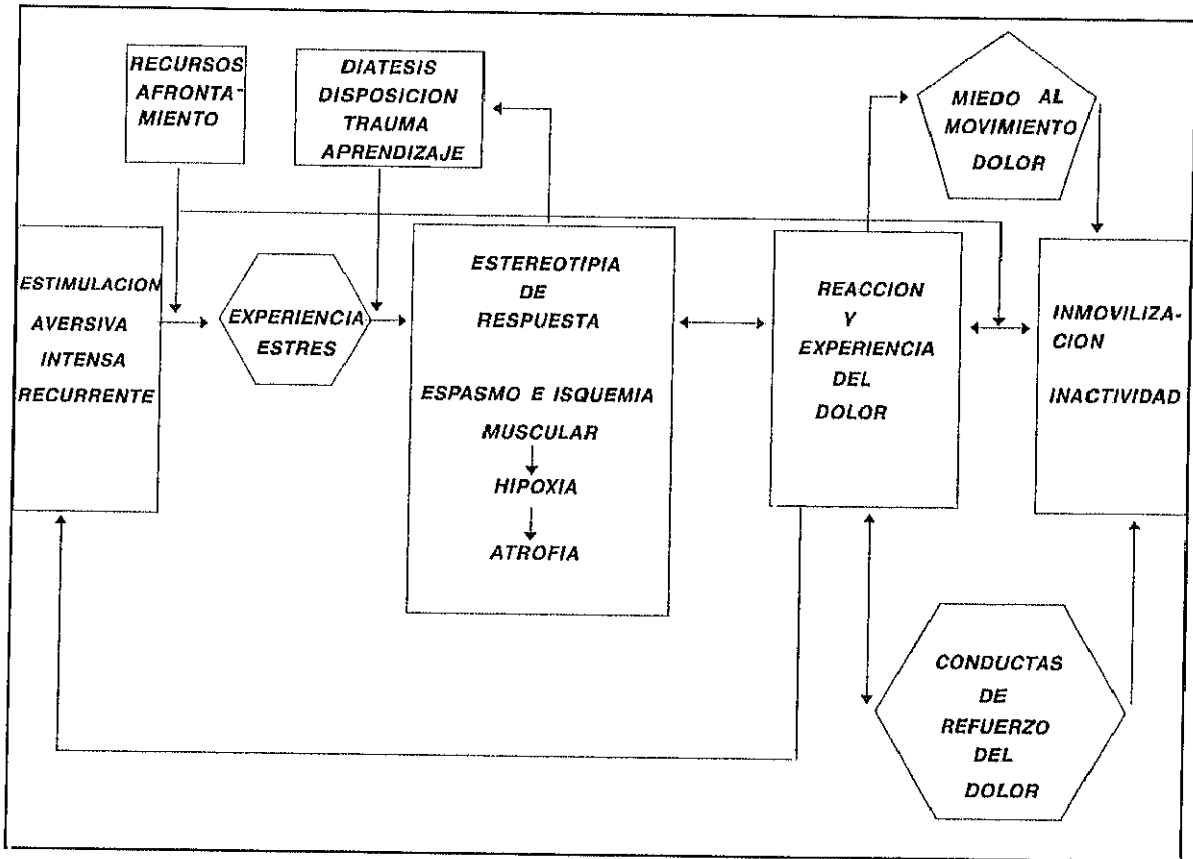
---

- 1. Síndrome Fibromiálgico sin enfermedad psiquiátrica.*
  - 2. Síndrome Fibromiálgico y trastornos psicológicos ligados al dolor crónico.*
  - 3. Síndrome Fibromiálgico y enfermedad psiquiátrica comorbida.* El curso clínico de las dos enfermedades no es en paralelo, aunque las exacerbaciones de la enfermedad psíquica pueden provocar exacerbaciones del SFM. La remisión de enfermedad psiquiátrica no produce la remisión del SFM.
  - 4. Reumatismo psicógeno (Síndrome Fibromiálgico-like).* Los síntomas musculoesqueléticos cursan en paralelo con la enfermedad psiquiátrica, la remisión de la enfermedad mental provoca la remisión de los síntomas musculoesqueléticos.
- 

Quimby y cols<sup>89</sup> postulan que a pesar de la aparente normalidad de los estudios psicológicos en una proporción importante de los pacientes, estos presentan **trastornos emocionales que las técnicas utilizadas no pueden medir**, siendo el juicio del médico

---

de que el paciente presenta un trastorno emocional el que mejor se correlaciona con los síntomas de enfermedad, más que los test psicológicos<sup>90</sup>.



**Figura 7.** En este diagrama esquemático, se muestran la influencia de los factores psicológicos para el desarrollo y cronificación del síndrome fibromiálgico<sup>194</sup>.

Es un hecho bien conocido que el SFM puede agravarse o desencadenarse por el estrés<sup>91-94</sup>, y suele asociarse a otras síndromes asociados al estrés como las cefaleas tensionales o el colon irritable<sup>15,94</sup>. Una observación repetida en nuestro grupo, es que estos pacientes tienen una cierta incapacidad para manejar el estrés cotidiano, aunque por desgracia no se dispone hasta el momento actual de instrumentos reproducibles para valorarlo. Estos hallazgos se ven reforzados por los cambios neuroendocrinos

anteriormente descritos, como son las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal y eje adrenalina-noradrenalina , y sus relaciones con mecanismos reguladores del dolor.

### **3.2.3. Alteraciones del sueño.**

En los estudios publicados entre el 75 y el 90 % de los pacientes<sup>15,94-98</sup>, refieren mala calidad del sueño, siendo las alteraciones más frecuentemente descritas la existencia de sueño no reparador y de sueño "ligero". Los primeros estudios polisomnográficos en pacientes con SFM fueron llevados a cabo por Moldofski<sup>14</sup>, que encontró una alteración en la fase IV del sueño NoREM, consistente en la intrusión de ondas alfa (7,50-11 Hz) en el sueño predominante de ondas delta (0,5-2 Hz), es la **anomalía alfa-delta**, previamente descritas en pacientes con fatiga subjetiva y malestar psicológico<sup>100</sup>. Esta intrusión de ondas alfa no ocurre exclusivamente en la fase IV del sueño NoREM en los pacientes con SFM, sino que puede ocurrir en la fases I y II NoREM y más raramente en sueño REM, utilizando Moldofski la denominación de **anomalía alfa EEG del sueño NoREM**<sup>99</sup>.

Estudios posteriores<sup>98,101,102,103</sup>, han reproducido las alteraciones antes descritas. Sin embargo estas anomalías son poco específicas de los pacientes con SFM, ya que han sido descritas, en personas sanas<sup>101,104</sup>, pacientes con dolor crónico<sup>105</sup> e incluso entre diversos miembros de familias aparentemente sanas<sup>99</sup>. Un estudio muy interesante es el realizado por Moldofski y su grupo, cuando deprivaba de la fase IV de sueño NoREM a personas sanas mediante estímulos acústicos, estos desarrollaban un cuadro clínico compatible con el Síndrome Fibromiálgico, consistente en sueño no reparador, cambios en el estado de ánimo, fatiga y dolores musculoesqueléticos<sup>106</sup>. Otro hecho interesante de este estudio, es que las personas que desarrollaban los síntomas eran aquellas que



llevaban una vida sedentaria, mientras que las que realizaban ejercicio físico de forma continua no desarrollaban el cuadro clínico.

El **mecanismo bioquímico** de las alteraciones del sueño parece estar mediado por la serotonina<sup>107</sup>, mejorando la sintomatología del sueño al añadir al tratamiento serotoninérgicos<sup>108</sup>. Como vemos la serotonina juega un papel importante en el sueño, en los mecanismos reguladores del dolor y en la regulación neuroendocrina.

Pero estas alteraciones del sueño también tienen importancia desde el punto de vista neuroendocrino, ya que como vimos anteriormente, otra hormona analizada en la Fibromialgia es la hormona del crecimiento. Se sabe que más del 80 % de la producción total diaria de hormona del crecimiento (GH) se secreta durante la fase 4 NoREM del sueño, que como se sabe está alterada en los pacientes con Fibromialgia. Además la GH tiene una función crítica en la homeostasis y reparación del músculo que también es deficiente en Fibromialgia. En este grupo de pacientes, como ya vimos presentan niveles alterados de GH y Somatomedina C.

Como vemos el sueño puede jugar un papel de causa desencadenante en un número reducido de pacientes pero no es suficiente para explicar la totalidad del cuadro clínico, como por ejemplo, ¿por que los pacientes que previamente llevaban una vida activa, no desarrollaban los síntomas al privarles de la fase IV del sueño?. Aunque si puede desempeñar un papel importante en los mecanismos de cronificación y agravación del cuadro clínico.

### **3.4. LA VÍA DOLOROSA Y EL SÍNDROME FIBROMIALGICO**

La mayoría de estas anomalías pueden ser integradas en una teoría que recoja las investigaciones llevadas a cabo hasta ahora. La Fibromialgia es un síndrome

---

multifactorial, en las que las alteraciones neuroendocrinas juegan un papel muy importante. Existen algunos datos, que permiten sugerir la existencia de una **predisposición genética**, como la que parece indicar la mayor incidencia del síndrome entre los padres y los hijos de los pacientes<sup>109</sup>, la cual en unión con otros desencadenantes (infección, trauma...) podrían dar lugar a una disfunción neuroendocrina.(ver figura 10). Esta disfunción aislada pueden ser la causa de la Fibromialgia en muchos pacientes, mientras que en otros los factores periféricos (traumatismos, artritis,...) pueden interaccionar para amplificar el dolor a través del mecanismo de la plasticidad del SNC. La mala calidad del sueño, también relacionado con factores neuroendocrinos, es frecuentemente otro importante factor interactuante. Por último, los elementos psicológicos son también un factor de gran importancia, no se puede obviar que aproximadamente el 70% de los pacientes tienen historia presente o pasada de depresión y un número relativamente alto de los pacientes que presentan la enfermedad existe una falta de habilidad para manejar el estrés de la vida diaria.

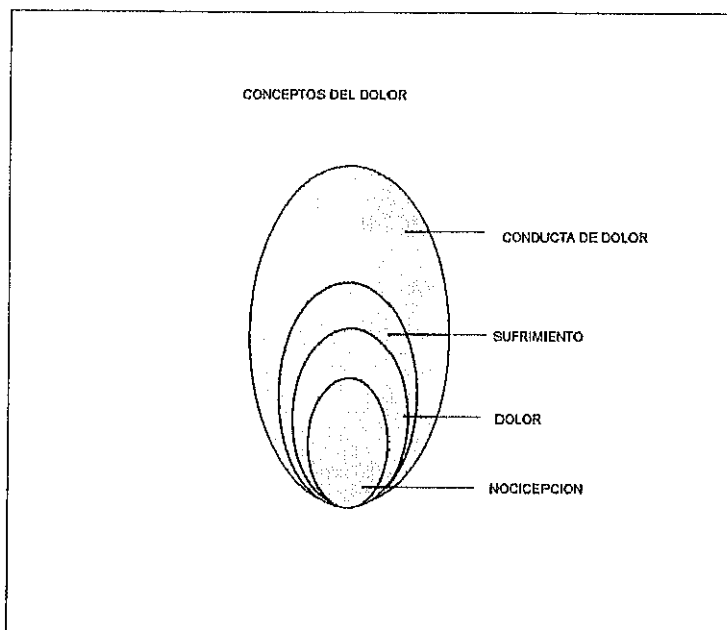
Como hemos visto hasta ahora en la Fibromialgia existen una serie de alteraciones tanto centrales como periféricas que pueden dar lugar a una alteración en los mecanismos que regulan el dolor. Vamos a hacer un breve recordatorio de algunos aspectos de la fisiología del mismo.

### ***FISIOLOGÍA DEL DOLOR***

Normalmente, los nociceptores son activados por estímulos mecánicos, térmicos o químicos; algunas de las sustancias químicas que excitan a los nociceptores incluyen a las quininas, histamina,  $K^+$  y los  $H^+$  que se originan en los procesos inflamatorios. De las fibras aferentes sensitivas, las fibras A-delta y las C, se encuentran en la piel, músculo y fascias, son fibras de conducción lenta de pequeño tamaño que transportan los estímulos

---

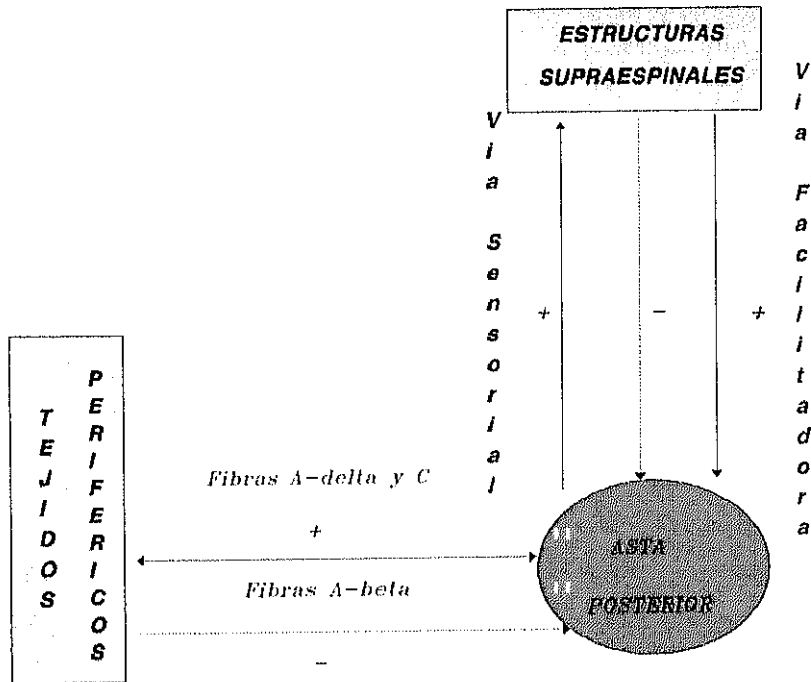
nociceptivos, así las fibras A-delta son activadas por el tacto y la presión. Las fibras nociceptivas, utilizan la sustancia P como neurotransmisor, sinapsan en el asta posterior, cruzan la línea media y ascienden por las vías espinotalámicas. Estas vías envían fibras que conectan con la formación reticular del tronco cerebral y a los núcleos talámicos antes de terminar en la corteza somatosensorial. Mientras que la corteza no juega un papel esencial en la percepción del dolor, si parece jugarlo para los aspectos cognitivos y conductuales del dolor.



*Figura 8. Conceptos del dolor*

El importante sistema endógeno de inhibición del dolor abarca :

- 1) las vías descendentes analgésicas desde la sustancia gris periacueductal al asta posterior espinal vía núcleo magno del rafe.
- (2) las interneuronas encefalinérgicas locales dentro de la médula espinal.
- (3) Las fibras sensoriales A-beta que inhiben presinápticamente a las fibras A-delta y C en el asta posterior.



*Figura 9. En el asta posterior se encuentra la "puerta " a los estímulos nociceptivos.*

El sistema inhibitor utiliza numerosos neurotransmisores entre los que se encuentran la serotonina, encefalina, noradrenalina, glicina, ácido gamma aminobutírico (GABA) y la somatostatina. La serotonina esta ampliamente presente en el tronco cerebral, médula espinal, así como en las células de las columnas simpáticas laterales. Se sabe actualmente que la sustancia gris periacueductal también recibe fibras desde la corteza, hipotálamo y sistema límbico, explicando probablemente la interacción entre elementos cognitivos y emocionales con la percepción y la inhibición del dolor. La percepción del dolor entre dos individuos ante un mismo estímulo dañino, e incluso en un mismo individuo en dos momentos diferentes, puede variar de acuerdo a los fenómenos de atención o inhibición, siendo ambos probablemente modulado por varias neuronas sensitivas descendentes<sup>110</sup>. Las emociones, la atención y la motivación pueden todas ellas

influir en la percepción del dolor, probablemente a través de una compleja relación de fibras reticulares, límbicas y corticales.

La transmisión del dolor es modulada por el sistema inhibitorio en el asta posterior. Recientemente se han descrito, neuronas facilitatorias bidireccionales descendentes desde estructuras supraespinales que realizan su acción a nivel del asta posterior. La "puerta" en el asta posterior, puede así controlar múltiples vías de la transmisión del dolor e inhibición. Otro concepto interesante es la plasticidad<sup>111</sup> del Sistema Nervioso Central (SNC), que se manifiesta esencialmente en que el SNC de los pacientes con dolor crónico llegan a estar hiperreactivos a la estimulación fisiológica, y a desarrollar estereotipias en la respuesta, dando lugar al desarrollo y perpetuación de mecanismos de respuesta aberrantes autónomos

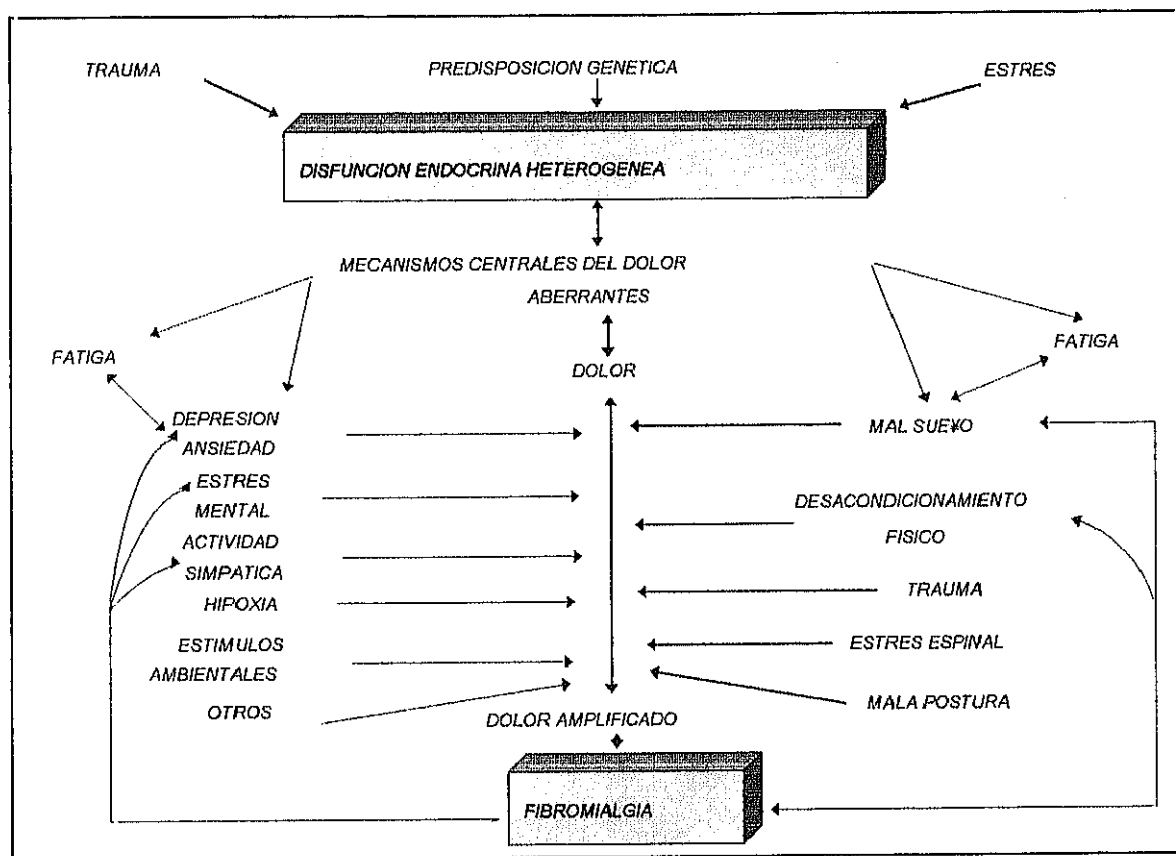
### **3.5. TEORÍA INTEGRADORA DEL MODELO FISIOPATOLOGICO DE LA FIBROMIALGIA.**

De lo descrito en las paginas anteriores se puede concluir que existen una alteración de los mecanismos del dolor, consistente en unos mecanismos centrales aberrantes con una modulación periférica.

#### **MECANISMOS CENTRALES.**

La parte más importante del circuito que describe el modelo de Yunus<sup>112</sup> es la que encierra la disfunción neurohormonal que da lugar a **una alteración de los mecanismos centrales del dolor**. Este modelo postula que el problema central de la Fibromialgia es una aberración de los mecanismos centrales del dolor, dicha alteración es

producida por una disfunción de los neurotransmisores o de otros moduladores neurohormonales del dolor.



**Figura 10.** Interacción de los mecanismos centrales y periféricos en la Fibromialgia. Para Yunus<sup>112</sup>, el defecto primario es la disfunción neuroendocrina heterogénea.

Dentro de la **disfunción neurohormonal** se puede incluir una deficiencia funcional de los neurotransmisores inhibidores a niveles espinales o supraespinales, una sobreactividad de los neurotransmisores de la excitabilidad (por ej. la sustancia P y otros neuropéptidos) o de ambos. También puede intervenir la disfunción de otros neurotransmisores que modulan las funciones facilitadoras o inhibitoras de las neuronas

relacionadas con el dolor o que posiblemente median en la fatiga y el sueño. Las disfunciones hormonales (ej. un eje anormal hipotálamo-hipófiso-adrenal) pueden estar determinadas, al menos hasta cierto punto, por una predisposición genética y posiblemente desencadenadas por un estrés inespecífico (ej. infección viral, estrés mental o trauma físico) o de un estímulo fisiológico, aunque no exista daño tisular

Uno de los elementos importantes de la **disfunción neuroendocrina** se refiere al déficit de serotonina, y al aumento de la concentración de la Sustancia P en LCR de los pacientes con la enfermedad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los datos de los que disponemos no confirman que exista una deficiencia de serotonina **en todos los pacientes**, sería muy inocente, por lo tanto, considerar a la Fibromialgia como un simple síndrome de deficiencia de serotonina. Otros neurotransmisores o "neuromoduladores" deben intervenir de una forma compleja y en distinto grado en grupos diferentes de pacientes.

Aunque prematuros, los datos mencionados anteriormente indican que existe en la Fibromialgia **una disfunción a nivel central en la transmisión o inhibición del dolor, o de ambos**. Ya que la serotonina y la noradrenalina a través de las vías descendentes median la analgesia, y la SP acelera la neurotransmisión en las fibras aferentes sensoriales, una deficiencia de serotonina o de noradrenalina o una actividad aumentada de la SP serviría para explicar un umbral del dolor anormalmente disminuido en los pacientes con Fibromialgia. Otro neurotransmisores, ej. GABA, pueden también intervenir, aunque no han sido estudiados en la Fibromialgia. Todas estas alteraciones pueden dar lugar a dolor generalizado.

Además de los mecanismos centrales descritos, existen problemas de **focalización de la "atención"**, con una excesiva fijación de la misma en el dolor por parte de algunos pacientes con Fibromialgia, lo que da lugar a una magnificación de las sensaciones de malestar corporal. Otro hecho importante a tener en cuenta es el fenómeno de la plasticidad del SNC, por la cual el dolor crónico puede perpetuar los mecanismos alterados de dolor central en un círculo vicioso asegurando la cronicidad, la Fibromialgia localizada inicialmente y ocasionada por un traumatismo puede volverse generalizada, al menos parcialmente a través de este mecanismo<sup>110</sup>. La disfunción del sistema inmunológico y del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal pueden jugar también un papel importante en la Fibromialgia. Esto último se puede inferir como ya hemos visto, por una serie de estudios sobre la pérdida de variación diurna en el cortisol sérico, los niveles de hormona del crecimiento y de prolactina, y una respuesta hiperprolactínica a la TRH. La serotonina regula la liberación de prolactina y la función de las células "Natural Killer". Asimismo, se sabe que el eje Hipotálamo-hipofiso-adrenal intacto es necesario para el fenómeno de la analgesia inducida por el estrés en ratas<sup>110</sup>. Las funciones hipotálamo-hipofisarias también están relacionadas con la fisiología del sueño, como lo demuestra la alteración de la secreción de la GH en la Fibromialgia.

Además del dolor, la fatiga y el sueño no reparador son otros factores importantes en la Fibromialgia, que a su vez, pueden empeorar el dolor y la fatiga probablemente a través de mecanismos neurohormonales.

La **depresión, la ansiedad y el estrés mental** están presentes entre un 25 y 35 % de los pacientes con Fibromialgia en el momento del diagnóstico, y pueden aumentar el dolor a través de un mecanismo central. La depresión, que puede agravar la fatiga no suele ser el síntoma principal. Parece que la depresión y la Fibromialgia son fenómenos



biológicos distintos, y la utilización del término "desorden del espectro afectivo" para definirla, es bastante inapropiado. Los neurotransmisores que intervienen en la Fibromialgia deben ser diferentes cualitativa o cuantitativamente de los que intervienen en la ansiedad o en la depresión, o intervienen en diferentes receptores del mismo neurotransmisor (disfunción hormonal heterogénea). Esta disfunción hormonal heterogénea puede incluir también disfunciones de diferentes neuronas en distintos lugares del SNC.

Para resumir, los mecanismos centrales en la Fibromialgia, son capaces de explicar que la disfunción neurohormonal sólo, sin daño tisular periférico, puede justificar los rasgos principales del Síndrome (dolor generalizado, fatiga, falta de sueño reparador y el dolor a la palpación en diversos tejidos).

## MECANISMOS PERIFÉRICOS

Como ya hemos visto los mecanismos periféricos juegan un papel importante en algunos pacientes con Fibromialgia. La hiperreactividad simpática que existe en este tipo de enfermos, no se sabe si es secundaria a las alteraciones de los mecanismos centrales o representa un epifenómeno. Las disfunciones neurohormonales pueden interaccionar con la hiperreactividad simpática, perpetuando aún más los mecanismos centrales del dolor.

La idea de que el dolor y la sensibilidad a la palpación son fenómenos referidos de las estructuras espinales cervicales y lumbares se apoya en el trabajo de Kellgren y su grupo<sup>113</sup> que demostraron que la estimulación de ligamentos y músculos profundos producen un dolor profundo referido. El sobreesfuerzo mecánico o los traumatismos en la espina cervical o lumbar pueden aumentar el dolor que provoca la disfunción

neuroendocrina. Los traumatismos son posiblemente un factor periférico importante para desencadenar o agravar la Fibromialgia en algunos pacientes, que son susceptibles neurohormonalmente a este proceso. Estos pacientes pueden a través de la plasticidad del SNC generar el dolor generalizado.

El desuso muscular, es una posible causa de microtraumatismos en los músculos esqueléticos de los pacientes con Fibromialgia, este hecho parece ser un proceso secundario, ya que muchos pacientes se consideraban capacitados para realizar ejercicios físicos regulares hasta que desarrollaron el dolor. El desuso muscular secundario puede explicar la hipoxia muscular, la disminución de los fosfatos de alta energía obtenidos por algunos autores, la disminución de la fuerza isométrica, así como los hallazgos morfológicos encontrados en algunos pacientes.

Los factores periféricos parecen tener menos importancia que los centrales, aunque tengan un efecto aditivo en un grupo de pacientes. Quizás el principal argumento en contra de que los factores periféricos sean los principales en la enfermedad, es el hecho de que la sensibilidad o dolor a la palpación ocurre en muchos tejidos periféricos<sup>13,15,94</sup>. Este hecho expresa un umbral del dolor disminuido, y parece difícil que una patología de tejidos periféricos, incluyese tantos tejidos.

Diversos estudios han mostrado un hecho común a todos los "puntos sensibles a la presión" (tenders point), es su gran riqueza en terminaciones nociceptivas<sup>114</sup>. La mayor sensibilidad y su aparición más frecuente en los pacientes con Fibromialgia puede explicarse por los mecanismos centrales aberrantes del dolor en ausencia de lesiones locales.

Hasta el momento actual, se han llevado a cabo solamente tres estudios sobre los aminoácidos en el Síndrome Fibromiálgico. El primero realizado por Molsdolfki y colaboradores en 1975<sup>107</sup> en que analizaron la concentración plasmática del triptófano en ocho pacientes con SFM, encontrando que se relacionaban con determinados signos clínicos.

Posteriormente en 1989, Russel y cols<sup>47</sup> analizaron las concentraciones plasmáticas de 22 aminoácidos, en un grupo de 20 pacientes comparándolo con 20 controles equiparables en edad y sexo. Encontraron disminuidas las concentraciones del triptófano y otros 6 aminoácidos (alanina, histidina, lisina, prolina, serina y treonina).

En 1992 Yunus<sup>48</sup>, encontró que el transporte de triptófano estaba reducido en el grupo con Fibromialgia, pero sólo encontró diferencias en los niveles plasmáticos de dos aminoácidos, la histidina y la serina.

Para comprender mejor como pueden influir los niveles de los aminoácidos en plasma sobre la síntesis de determinados neurotransmisores a nivel central, vamos a realizar un breve recorrido por los aspectos mas relevantes del metabolismo de los aminoácidos.

Los aminoácidos comunes pueden ser clasificados bioquímicamente como *ácidos*, *básicos*, o *neutros*, según su carga en soluciones con pH fisiológico. Los aminoácidos *ácidos* son el aspártico y glutámico, ya que presentan dos grupos carboxilos. Los aminoácidos *básicos*: histidina, lisina y arginina; tienen dos grupos aminos. El grupo de los aminoácidos *neutros*, incluyen a la alanina, la glicina y la prolina; los aminoácidos *ramificados*, valina, leucina e isoleucina; los aminoácidos *amídicos*, glutamina y asparagina; los aminoácidos *hidroxilados*, serina y treonina; los aminoácidos *azufrados*, cisteina y metionina; y los aminoácidos *aromáticos* fenilalanina, tirosina y triptófano que presentan un anillo

heterocíclico. Los aminoácidos asimétricos, los de cadena ramificada y la metionina, constituyen *los grandes aminoácidos neutros*. Esta clasificación no tiene importancia sólo desde el punto de vista de la polaridad, sino que como veremos posteriormente determina el sistema de transporte.

Asimismo, los aminoácidos pueden ser clasificados como nutricionalmente esenciales o no esenciales. Los *esenciales* tienen una cadena carbónica que no puede ser sintetizada endógenamente y por esta razón deben ser proporcionado por la dieta. Los aminoácidos esenciales son: la *valina*, *leucina*, *isoleucina*, *fenilalanina*, *triptófano*, *metionina*, *treonina*, y *lisina*; aunque algunos autores incluyen también la arginina y la histidina, pero estos pueden ser sintetizadas endógenamente en algunas épocas de nuestra vida

### **3.6.1. Fuentes de aminoácidos.**

Los aminoácidos son obtenidos por varias vías. En primer lugar, se pueden obtener de las proteínas de la dieta, aproximadamente 100gr de aminoácidos /día son consumidos como parte de la dieta occidental. Sin embargo, esta cantidad no es tan importante en comparación con otros dos aspectos del metabolismo de las proteínas. En las personas normales, cerca de 300 gr./día de tejido proteico son hidrolizados (aproximadamente 5gr /Kg de peso) y reemplazados por proteínas sintetizadas de novo. Cerca de 50 gr. son necesarios para la producción de los jugos digestivos y 20 gr para las células del intestino delgado que se pierden durante la digestión. En los últimos años, mediante la determinación de la 3 metil-histidina en orina, y sobre todo, de las diferencias en las concentraciones plasmáticas transmusculares de los aminoácidos, nos han permitido medir la degradación de las proteínas miofibrilares. Estas medidas nos han permitido saber que al menos 100 gr de proteínas al día se reciclan en este tejido. Se estima que de un 15 a 20 % del metabolismo basal es debido al ciclo de las proteínas<sup>115</sup>.

Existen muchas explicaciones para el ciclo de las proteínas y la variabilidad en su velocidad<sup>116</sup>. Primero, la degradación de las proteínas es necesaria para prevenir la acumulación de proteínas y péptidos anormales y/o potencialmente dañinas. Las proteínas anormales pueden ser producidas por errores en la síntesis, fallos al completar las cadenas de polipéptidos en los ribosomas o por degradación espontánea de las proteínas normales.

Segundo, las concentraciones de una proteína pueden ser más rápidamente modificadas por cambios en la velocidad de su síntesis o degradación, si tienen un recambio rápido. Los cambios en la síntesis de las enzimas también juegan un papel importante en la regulación de las vías metabólicas, ya que alteran rápidamente la concentración de las enzimas, y desde aquí su flujo a la vía metabólica. Este hecho tiene particular importancia en el hígado.

Un tercer punto importante es el descrito por Young y cols<sup>117</sup>. Generalmente se considera que los aminoácidos, o se incorporan a las proteínas o son transaminados y su esqueleto carbónico oxidado. Sin embargo, los aminoácidos actúan como precursores de muchos otros componentes importantes en el organismo, y así, un alto recambio de algunas proteínas asegura que los aminoácidos estarán disponibles (en condiciones normales) para la formación de estos componentes.

### **3.6.2. Degradación de los Aminoácidos**

La etapa final de la oxidación de los aminoácidos ocurre a través del ciclo de ácido tricarboxílico. Por lo tanto, su metabolismo está interrelacionado con un gran número de procesos metabólicos. Debido a que hay un gran número de aminoácidos, habrá un gran número de procesos en los que ellos se convertirán en intermediarios metabólicos.

### 3.6.3. Transporte de aminoácidos al interior de las células

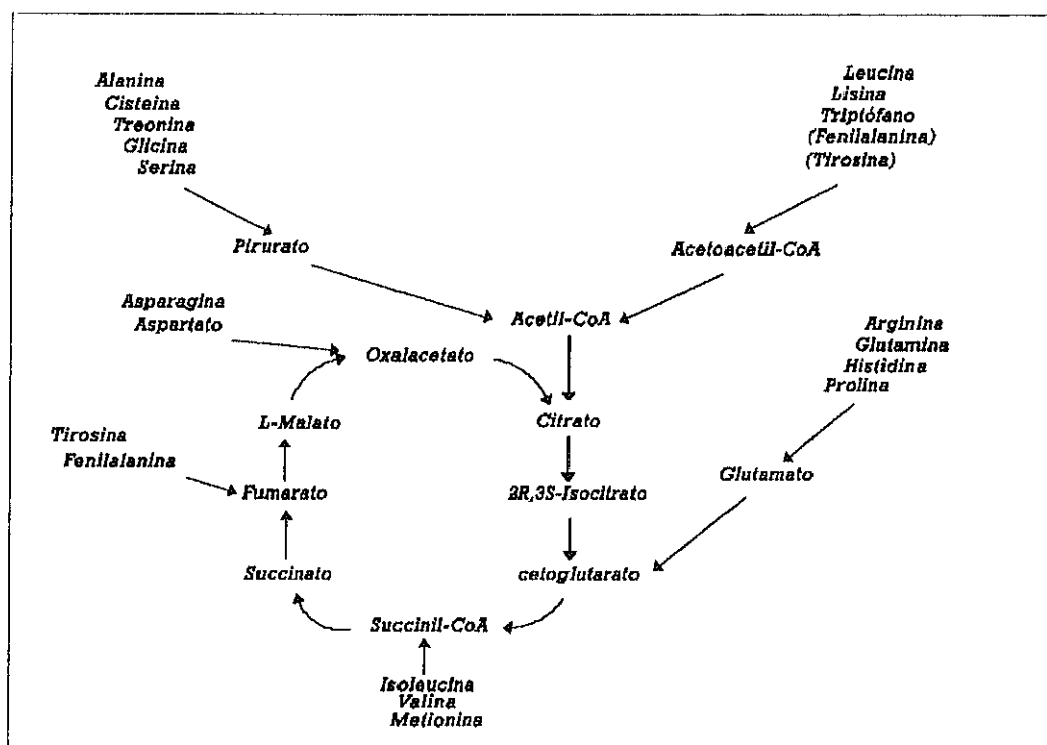
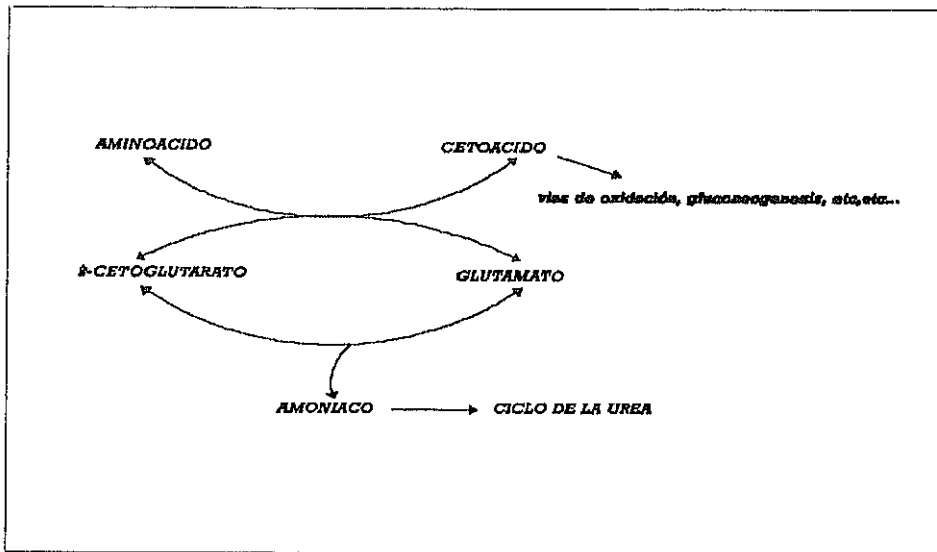


Figura 12. Catabolismo de los aminoácidos y ciclo del ácido cítrico.

Antes del metabolismo intracelular, los aminoácidos deben ser transportados desde el espacio intersticial a través de la membrana celular. Como ocurre con el metabolismo de la glucosa, el transporte de aminoácidos requiere la presencia de un sistema de transportador en la membrana celular, pero existen dos grandes diferencias. Primero, las concentraciones intracelulares de aminoácidos pueden ser sensiblemente más altas que las que existen en la corriente sanguínea, así que el transporte de aminoácidos en la mayoría de los casos, si no en todos, es un proceso activo, frecuentemente asociado con la activación de una bomba de Na. Segundo, existen al menos siete tipos diferentes de transportadores, los cuales tienen una especificidad solapada para los diferentes aminoácidos; se conocen al menos estos sistemas: *A*, *ASCP*, *L*, *Ly*, *dicarboxilato*, *N*, y el sistema *b*<sup>128</sup>.

#### 3.6.4. El papel central de la transaminación.



**Figura13.** Sistema de transaminación.

Los D-aminoácidos son desaminados por una aminoacidooxidasa que cataliza una reacción de no equilibrio. Los aminoácidos naturales son desaminados por transaminación seguida por una deaminación oxidativa a través de la vía de la glutamato dehidrogenasa. La pregunta que surge, ¿Porqué los aminoácidos naturales no son desaminados por un sistema, similar y aparentemente simple, de reacciones de no equilibrio como los aminoácidos no naturales?. Existen varias contestaciones posibles a esta pregunta<sup>119-121</sup>.

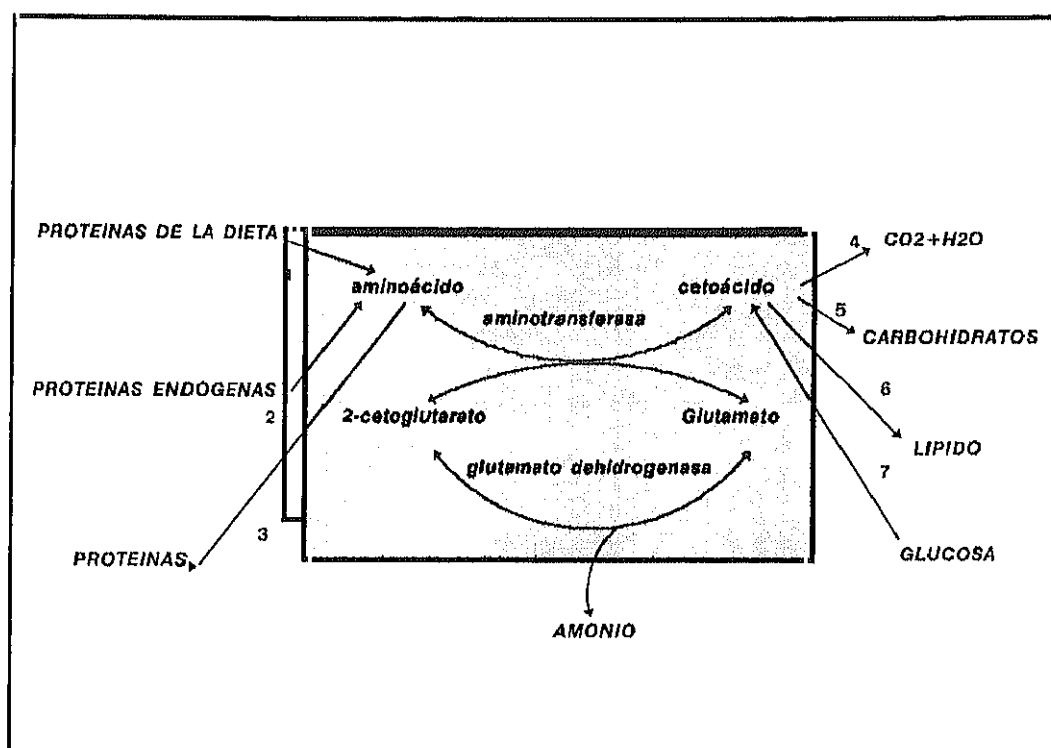
El proceso de transaminación proporciona una economía metabólica. Por medio de un pequeño número de reacciones cercanas al equilibrio, la mayoría de los aminoácidos pueden mantenerse en equilibrio con su correspondiente cetoácidos y con cada uno de los otros (ver figura 13). Así, un aminoácido puede ser desanimado o un cetoácido puede ser aminado de acuerdo a la prevalencia de los otros amino y cetoácidos. Si el cetoácido esta disponible, el aminoácido correspondiente puede ser mantenido en una concentración dada dependiendo de la concentración de otros aminoácidos y cetoácidos. Tales interrelaciones no pueden ser

mantenidas con un sistema de desaminación con reacciones de no equilibrio. Además, teniendo un aminoácido común (glutamato), al cual la mayoría de los otros están relacionados por transaminación, se requieren menos enzimas específicas para la interconversión que si fueran necesarias enzimas diferentes para cada par de amino y ceto ácido. Además, la economía también tiene lugar en otro paso, ya que el glutamato es reversiblemente desaminado y oxidado por la glutámicooxidasas y  $\text{NAD}^+$  para dar L-glutamato, amonio y NADH.

Este sistema de transaminación cercano al equilibrio proporciona un mecanismo simple para mantener casi constantes las concentraciones de ambos, amino y ceto ácidos, a pesar de las variaciones en la magnitud y dirección del flujo a través del sistema de transaminación.

Con este sistema cercano al equilibrio, la magnitud y el flujo son impuestos por otras reacciones. Hay al menos siete procesos que consumen reactantes dentro o fuera del sistema de transaminación (ver figura 14): suministrar aminoácidos desde la hidrólisis de las proteínas corporales o de la dieta, uso de aminoácidos para la síntesis de proteínas, oxidación de los cetoácidos, aminación de los cetoácidos, y la conversión de ceto y amino ácidos a otros componentes. La velocidad de estos diferentes procesos controla la magnitud y la dirección del flujo a través del sistema de transaminación. Este breve descripción de algunos aspectos del metabolismo de los aminoácidos está muy simplificado, pero nos sirve para ilustrar los principios que pueden ser aplicados a los cambios que tienen lugar en determinadas circunstancias. Una de las cosas a tener en cuenta es que el metabolismo de los aminoácidos pueden tener lugar en diferentes tejidos y su función puede ser diferente según el tejido.





**Figura 14.** El papel central de las reacciones de transaminación: 1. Digestión y absorción de las proteínas de la dieta; 2. Catabolismo protéico en los tejidos; 3. Síntesis de proteínas; 4. Oxidación; 5. Gluconeogénesis. 6. Síntesis de lípidos (vía acetil-CoA); 7. Glucólisis. En el cuadro amarillo se separa las reacciones cercanas al equilibrio de las sin equilibrio. (Newsholme modificado).

### 3.6.5. Aminoácidos y neurotransmisión.

Las células nerviosas se comunican unas con otras mediante sinapsis. Los cambios transitorios en los potenciales eléctricos llevan la información a través de los axones de las células nerviosas, pero la transmisión de tal información a través de la sinapsis se lleva a cabo mediante neurotransmisores químicos.

Un número importante, y cada vez mayor, de sustancias se cree que actúan como neurotransmisores dentro del Sistema Nervioso Central. Actualmente se piensa que son más de

de 50<sup>122</sup> y se incluyen entre los mismos a: las catecolaminas ( noradrenalina y dopamina), acetilcolina, y los aminoácidos glutamato, aspartato, glicina y taurina, las aminas 5 hidroxitriptamina (5HT), y el 4 aminobutirato, así como otros muchos péptidos. También los aminoácidos pueden ser precursores de muchos neurotransmisores ( por ejemplo, las catecolaminas, 5HT, histamina y también de péptidos neurotransmisores). Nosotros centramos la atención en la importancia de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos y su influencia en la concentración de aminas cerebrales.

Ya vimos la importancia que puede tener el triptófano y sus derivados en los mecanismos de la nocicepción, pero los niveles del mismo están influenciados por las concentraciones de otros aminoácidos que determinan la disponibilidad del mismo por las células cerebrales.

### **3.6.6. Aplicación del control lógico metabólico**

Para valorar si los cambios en las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos pueden influenciar los niveles de los neurotransmisores en el cerebro, es necesario aplicar algunos de los principios del control lógico metabólico de las vías que convierten a los aminoácidos en neurotransmisores.

Las reacciones dentro de una vía metabólica pueden ser divididas en dos clases según la naturaleza de su equilibrio. En una vía lineal, solamente una reacción no equilibrada o sin equilibrio permitirá determinar el flujo a través de la vía metabólica en cualquier momento; esta reacción que se aproxima a la saturación con la vía del sustrato, y es conocida como reacción generadora de flujo<sup>123</sup>.

Este concepto permite dar una definición fisiológica a una vía metabólica derivada. Por ejemplo, hay una serie de reacciones que se inician por una fase de generación de flujo y que terminan con la pérdida de productos o al medio ambiente, como un producto almacenado, o dentro de una reacción que precede a otra fase de generación de flujo. Esta definición clarifica como una vía metabólica puede afectar a más de un tejido; así es importante tener en cuenta que cambios en un tejido puede ocasionar cambios en otros tejidos. Esto es especialmente relevante en el control del flujo a través de las vías de los neurotransmisores en el cerebro.

El análisis de las vías de los neurotransmisores dentro del cerebro sugiere que las vías metabólicas de varios neurotransmisores contienen reacciones generadoras de flujo, la importancia de esta hallazgo es que la velocidad de formación de estos neurotransmisores dependerá frecuentemente, en parte, de la concentración de sus aminoácidos precursores en plasma. Consecuentemente, otro tejido o tejidos deberán controlar las concentraciones plasmáticas de estos aminoácidos, pudiendo influenciar dichos tejidos las concentraciones de neurotransmisores en el cerebro, modulando por lo tanto este tejido las funciones reguladas por dichos neurotransmisores<sup>124</sup>.

#### **3.6.7. Vía metabólica de la síntesis de la serotonina (5-hidroxi-triptamina) en el cerebro.**

El triptófano es transportado activamente a través de la membrana celular hacia el interior de las terminales presinápticas. Posteriormente el triptófano es hidroxilado por la enzima triptófano 5 hidroxilasa a 5-hidroxitriptófano. La 5 hidroxi-triptamina, serotonina, se forma desde el 5 hidroxitriptófano en una reacción catalizada por la decarboxilasa de los L-aminoácidos ramificados. Se piensa que puede ser la misma o muy similar a la enzima que decarboxila la dopa, tirosina, y la fenilalanina para producir sus respectivas aminas.

Hay evidencias que todas las reacciones anteriores en la vía de formación de la serotonina son no equilibradas, pero ninguna de estas reacciones se aproxima a la saturación con la vía del sustrato. Se ha centrado mucha atención sobre la triptófano 5 hidroxilasa, la cual cataliza un paso de velocidad autolimitada, pero no parece que este paso regule la velocidad de formación de la serotonina. Las evidencias disponibles indican que la concentración del triptófano es aproximadamente menor o igual que la  $K_m$  de la hidroxilasa del triptófano. Sin embargo, hay problemas en la interpretación de los datos, la  $K_m$  de la enzima puede variar ampliamente dependiendo del tipo de preparación usada y el cofactor elegido. Además extrapolar desde el contenido de triptófano del cerebro entero a la concentración del triptófano en cualquier área precisa del cerebro en que la enzima esta expuesta esta lejos de ser precisa. Asimismo extrapolar desde los datos cinéticos obtenidos en condiciones óptimas "in vitro" a las condiciones "in vivo", donde son totalmente diferentes las concentraciones de la enzima, coenzima y sustrato, y no necesariamente las apropiadas<sup>125</sup>.

Después de la liberación de la serotonina desde la neurona presináptica, es inactivada por un proceso que necesita energía y alta afinidad, en las células pre y postsinápticas. La degradación posterior de la serotonina a su metabolito mayor, 5 hidroxiindolacético (5-HIAA) es llevada a cabo mediante un proceso en dos pasos. La monoaminooxidasa asociada mitocondrialmente actúa sobre la serotonina y otras indolalquilaminas para dar lugar al correspondiente aldeído el cual es posteriormente convertido enzimáticamente al ácido correspondiente.

Las localizaciones mayores de la serotonina en el cerebro pueden ser separadas en tres áreas principales: en el rafe, médula y otros grupos celulares. Aunque la malla de la serotonina en el tronco cerebral consiste en un relativamente reducido número de células agrupadas en pequeños racimos, pero que tienen poderosas e importantes funciones sobre el

cerebro. Una de los papeles más importantes es aparentemente la determinación del humor y el estado afectivo. Además, como ya comentamos tiene un papel importante en el sueño, la regulación de la temperatura, nocicepción inhibición de la agresión y el apetito, así como en la regulación de la secreción hormonal<sup>126</sup>.

### **3.6.8. Regulación de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos**

La concentración de los aminoácidos en plasma depende de la velocidad de absorción de los mismos a través de la pared intestinal, y del flujo de aminoácidos entre el plasma y los tejidos. Después de la proteólisis dentro de la luz intestinal, los aminoácidos libres o como oligopéptidos son absorbidos por las células mucosas y luego liberados como aminoácidos en la sangre portal.

Hay una alta captación y metabolismo de casi todos los aminoácidos por el hígado; así este órgano, juega un importante papel dentro de la concentración de la mayoría de los aminoácidos dentro del cerebro. Excepción a esta regla son los aminoácidos ramificados, cuyo metabolismo en el hígado desempeña un papel cuantitativamente menor, como veremos posteriormente.

El triptófano es oxidado en el hígado mediante la triptófano pirrolasa (triptofanoxidasa). En condiciones normales, la mayoría del triptófano es metabolizado por la vía de la acetil CoA y luego completamente oxidado. Cuando esta vía está saturada, los metabolitos de la nicotinamida llegan a ser los productos más importantes del triptófano. La triptófano pirrolasa tiene una vida media relativamente corta, dos horas aproximadamente. Así, su actividad puede ser controlada, rápida y precisamente, por los cambios en su síntesis y degradación. Otros mecanismos implicados en su regulación son la inducción hormonal

mediante corticoides y glucagon, la activación y estabilización por el mismo triptófano, por los metabolitos de la quinurerininas y también por su misma biodisponibilidad<sup>127</sup>.

El control del flujo a través de esta vía es importante para mantener casi constante la concentración del triptófano en el plasma. Así solamente cuando el metabolismo del hígado esta severamente dañado, como por ejemplo en la encefalopatía hepática, es cuando ocurren cambios en la concentración plasmática del triptófano y de otros aminoácidos.

Debido a las características del transporte de los aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica, la velocidad del metabolismo de los aminoácidos ramificados en el músculo, puede tener una gran importancia para el cerebro; los aminoácidos ramificados, leucina, isoleucina y valina, son metabolizados por el músculo mediante transaminación, y los cetoácidos resultantes pueden ser oxidados<sup>128</sup>. Otros factores como la insulina o la actividad física, pueden afectar a la velocidad de captación de estos aminoácidos por el músculo<sup>129</sup>. Así, el metabolismo del músculo puede afectar a la concentración plasmática de los aminoácidos ramificados y a su vez estos afectar a la velocidad de captación del triptófano por el cerebro, al compartir el mismo sistema de transporte.

### **3.6.9. Transporte de los aminoácidos al interior del cerebro.**

En el cerebro, dos membranas separan el espacio intracelular del espacio extracelular sistémico: la barrera hematoencefálica y la membrana celular de las neuronas.

#### *1. Transporte de la barrera hematoencefálica.*

El transporte de los aminoácidos a través de la barra hematoencefálica tiene lugar mediante mecanismos de transporte específicos, más concretamente

estereoespecíficos; y pueden ser saturados por los aminoácidos<sup>130</sup>. Los aminoácidos neutros, básicos y ácidos atraviesan la barrera hematoencefálica por medio de transportadores individuales específicos de clase<sup>131</sup>. Los sistemas para transportar a través de la barrera hematoencefálica son los mismos que los utilizados en cualquier tejido. El sistema de transporte de los grandes aminoácidos neutros (sistema LNAA o L) a través de la barrera hematoencefálica es análogo al sistema L del hígado y Na dependiente.

La concentración en plasma de los aminoácidos son similares a los valores de su Km para los sistemas de transporte. Por esta razón, la velocidad de transporte depende de la concentración plasmática de los aminoácidos. Además, existe una competición entre los diferentes aminoácidos para el transportador común, así el flujo de un aminoácido se determinará no sólo por su concentración plasmática y el valor de su Km, sino también por la concentración en plasma y los valores de la Km de los otros aminoácidos competidores. La entrada de los aminoácidos aromáticos, incluyendo el triptófano, dentro del cerebro estará así afectada por las concentraciones plasmáticas relativas de los otros grandes aminoácidos neutros, particularmente de los ramificados.

## *2. Transporte a través de la membrana de las células cerebrales.*

El transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares de las células cerebrales han sido estudiada "in vitro" utilizando preparaciones de cortes cerebrales, cultivos de células cerebrales y sinaptosomas. La relevancia de los datos obtenidos en estos experimentos están cuestionados, pero ya que la síntesis de

neurotransmisores se piensa que tiene lugar en las terminaciones nerviosas, pueden ser importantes.

Las evidencias disponibles hasta la actualidad son que el transporte de los aminoácidos a través de la membrana de las células cerebrales se realiza por las mismas vías que en otras células, es decir, por la vía de los transportadores<sup>131</sup>. Se ha demostrado que la capacidad de transporte del sistema es considerablemente más alto (más de cuatro veces) que la velocidad de transporte del sistema a través de la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, el transporte de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica es un proceso limitante de la velocidad de entrada de los aminoácidos hacia el interior de las células cerebrales. Consecuentemente, las concentraciones de los aminoácidos que tienen que ser transportados por el sistema a través de la barrera hematoencefálica y el efecto de los aminoácidos competidores juega un papel importante en regular la velocidad de transporte de los aminoácidos al interior de las células cerebrales.

### *3. Unión del triptófano a la albúmina plasmática.*

En 1958 McMenamy y Oncley<sup>132</sup> observaron que el triptófano se unía a la albúmina en un sitio específico, la proporción de esta unión fue de una molécula de triptófano por cada molécula de albúmina.

Bajo condiciones fisiológicas normales, cerca del 90% del triptófano en el plasma está unido a la albúmina, pero puede ser desplazado de esta por los ácidos grasos noesterificados. Se piensa que los sitios de unión de los ácidos grasos y del triptófano están separados; así, la capacidad de los ácidos grasos no esterificados de



separar la albúmina del triptófano puede ser debida a cambios configuracionales producidos en la molécula de albúmina al unirse a los ácidos grasos no esterificados. Así, los ácidos grasos (oleico, linoleico, esteárico y palmítico), en concentraciones fisiológicas, son capaces de incrementar la concentración de triptófano libre<sup>133</sup>.

Existen discrepancias entre si es la concentración del triptófano total en plasma o solo el triptófano libre, quien determina la velocidad a través de la barrera hematoencefálica. Esto sin lugar a dudas tiene gran importancia para determinar que factores influyen en la velocidad de entrada del triptófano en el cerebro.

#### **3.6.10. Influencia de las concentraciones de los aminoácidos en la actividad funcional de algunos neurotransmisores.**

Parece lógico pensar, que un aumento de la concentración del triptófano en el plasma aumentara la concentración del aminoácido en el cerebro; esto provocará el aumento de la velocidad de la síntesis y la concentración en el cerebro de la serotonina en el cerebro, lo que incrementará la velocidad de liberación del neurotransmisor ( o la cantidad de neurotransmisor que es liberada) en la sinapsis, lo que dará lugar a cambios en la nocicepción, conducta o cualquier otra función que regule la serotonina. El cambio preciso de la función depende de las áreas del cerebro en las que el cambio en la concentración de la serotonina tiene lugar. A pesar de lo lógico de este razonamiento y de que no existe una línea de evidencias en contra, es posible que esto no ocurra exactamente así.

Grahame-Smith<sup>134</sup> en estudios realizados en ratas, mostró que los efectos sobre la conducta, como por ejemplo la hiperreactividad, solo tiene lugar cuando se administra el triptófano conjuntamente con inhibidores de la monoaminoxidasa. Ni el triptófano ni los inhibidores de la monoaminoxidasa aisladamente son capaces de producir cambios en la

conducta. Estos hechos posiblemente se expliquen, porque cualquier incremento en las concentraciones por encima de lo normal de la serotonina deben ser degradados por el sistema de monoaminooxidasa; por esta razón, sólo cuando el sistema de la aminooxidasa es inhibido de forma suficiente, es posible incrementar de forma apreciable las concentraciones de serotonina para influenciar su liberación (la velocidad o la cantidad) desde las terminaciones nerviosas sinápticas para que se lleguen a producir cambios en la conducta.

Estudios desarrollados en cortes de cerebro de rata han demostrado que los aumentos en la concentración del triptófano en el medio de incubación mejoran la velocidad de su síntesis, pero no incrementan la cantidad de serotonina liberada, sino se petratan los tejidos con inhibidores de la monoaminooxidasa. Marsden y Curzon<sup>135</sup> mostraron que, en las ratas no anestesiadas, no existe aumento de la liberación de la serotonina después de la administración de triptófano a menos que se inhiba la actividad de la monoaminooxidasa. Se ha demostrado que en las ratas, el litio puede producir el aumento de un 70% en el recambio de serotonina sin que se produzcan cualquier cambio de conducta manifiesta<sup>136</sup>.

Actualmente esta bastante aceptada la idea de que los aumentos de la síntesis de serotonina no necesariamente mejora la velocidad de liberación de la misma en la sinapsis; el exceso de serotonina puede ser almacenado en las vesículas presinápticas o metabolizado por el sistema de la monoaminooxidasa. Ternaux y cols<sup>137</sup> mostraron que la concentración de 5-hidroxiindolacético en el cerebro, un producto de degradación de la serotonina, puede estar elevado sin que se incremente la velocidad de liberación de serotonina en las sinapsis. Desafortunadamente, estamos lejos de saber lo que representan las elevaciones en la concentración de la serotonina; es posible que un aumento de la concentración de serotonina en la neurona se transfiera a las vesículas de manera que aumente la concentración de la serotonina en las vesículas o aumenten el número de vesículas. Esto puede significar que la estimulación presináptica puede dar lugar a un aumento de la serotonina en la sinapsis,

---

resultando una mayor estimulación de los receptores postsinápticos, y de aquí sus posibles cambios en la conducta o cualquier otra función regulada por la serotonina .

### **3.6.11. Metabolismo de los aminoácidos ramificados.**

Los aminoácidos ramificados son aminoácidos esenciales que se obtienen de la dieta procedentes de las proteínas vegetales y animales, tras la acción de las proteinasas y peptidasas en el tubo digestivo, siendo posteriormente absorbidos por un sistema de transporte, que es el mismo que utiliza el triptófano, con el cual compiten.

Como ya hemos visto, los aminoácidos ramificados son transportados al interior de las células mediante un sistema específico denominado transportador de los grandes aminoácidos neutros ( sistema LLNA o L). Dentro de las células, los aminoácidos ramificados son transaminados para formar cetoácidos por dos enzimas transaminasas, que probablemente catalizan reacciones cercanas al equilibrio. Cada cetoácido ramificado sufre luego una descarboxilación oxidativa, un proceso que catalizado por una sola enzima, siendo el tipo de reacción de no equilibrio. El producto es el acilcoenzima A derivado con un carbono menos. Después, la vía metabólica se parece a la oxidación de los ácidos grasos, y dan lugar a los productos finales que pueden entrar en el ciclo del ácido tricarboxílico.

El producto final del metabolismo de la valina y la isoleucina es la succinilcoenzima A. La leucina produce acetoacetato y acetilcoenzima A. La aminotransferasa de los aminoácidos ramificados está ampliamente difundida por todos los tejidos. La actividad de la enzima por gr. de tejido se ha hallado elevada en el corazón y riñones, intermedia en el músculo esquelético, y baja en el hígado<sup>138,139</sup> La velocidad de transaminación parece depender primariamente de la concentración de los sustratos: No se ha encontrado un único mecanismo de regulación de la aminotransferasa de los aminoácidos ramificados; esto es lo que cabe esperar de una reacción cercana al equilibrio.

El hígado no se cree que juegue un papel importante en la transaminación de los aminoácidos ramificados lo que se corresponde con una baja actividad de la aminotransferasa. El metabolismo de la mayoría de los aminoácidos, incluyendo otros grandes aminoácidos neutros como los aminoácidos aromáticos (tirosina, triptófano y fenilalanina), se inicia en el hígado y por esta razón dependiente de la función hepática. Después de una comida proteica, los niveles plasmáticos periféricos de los aminoácidos ramificados se incrementan en el hombre en mayor medida que la mayoría del resto de los aminoácidos, debido a que existe una extracción relativamente pequeña desde la sangre portal. Los aminoácidos ramificados representan entre el 60 y 100 % de los N aminoácidos que aclara la circulación esplácnica<sup>140</sup>.

Los cetoácidos ramificados formados por la transaminasa de los aminoácidos ramificados son el sustrato de la decarboxilación oxidativa, segundo escalón enzimático dentro de la vía de degradación de los aminoácidos ramificados. Las concentraciones de los cetoácidos ramificados en la mayoría de los tejidos raramente excede la constante de disociación para la dehidrogenasa de los cetoácidos ramificados; por esta razón, la velocidad de degradación de los aminoácidos ramificados "in vivo" es controlada principalmente a través de los cambios en la concentración de los sustratos para la reacción de la aminotransferasa<sup>120</sup>

Los aminoácidos ramificados son transaminados (por las enzimas aminotransferasas de la leucina y valina) y los cetoácidos resultantes son decarboxilados oxidativamente por una enzima mitocondrial, 2-oxoisovalerato dehidrogenasa. Esto es seguido posteriormente por las vías catabólicas específicas para cada uno de los aminoácidos. La llave reguladora enzimática para esta vía en el músculo es la 2 oxoisovalerato dehidrogenasa, la cual existe en dos formas, una activa y otra inactiva, transformadas por reacciones de fosforilación y desfosforilación; la fosforilación lleva a la inactivación. Es importante resaltar que, al menos

en el músculo esquelético de la rata, la enzima esta casi totalmente inactiva. Por lo tanto, en el músculo esquelético de la rata, los aminoácidos ramificados son tomados desde el torrente sanguíneo o liberados endogenamente desde las proteínas musculares, siendo transaminados y la mayoría de los cetoácidos resultantes son liberados en el torrente sanguíneo. Los cetoácidos son luego metabolizados por otros tejidos que poseen una deshidrogenasa activa, como por ejemplo, los tejidos en los que existe la enzima en la forma desfosforilada (hígado, corazón y riñón)<sup>141,142</sup>.

Estos hallazgos llevan a suponer que los aminoácidos ramificados tomados por los músculos esqueléticos de las ratas son utilizados primariamente para transferir su N, por la vía de la transaminación, para la formar alanina y glutamina; sin embargo, la oxidación de algunos cetoácidos indica que en los músculos esqueléticos humanos, los aminoácidos ramificados proporcionan tanto energía como N. No obstante, algunos autores sugieren, que ya que en los músculos de las ratas no ocurre apenas oxidación, la transferencia del N a la glutamina es la llave de los procesos fisiológicos en el músculo esquelético, más que la generación de energía en condiciones normales.

El cuadro general del metabolismo de los aminoácidos tiene que tener en cuenta el metabolismo específico de determinados aminoácidos en tejidos específicos; esta especificidad indica una considerable división del trabajo en el metabolismo de los aminoácidos, lo que tiene gran interés clínico y fisiológico. Los específicos y a veces sorprendentes metabolismos de los aminoácidos ramificados en el músculo, hígado y otros tejidos son expresados por la glutamina y la alanina. Separadamente estas informaciones no dicen nada; sin embargo, cuando se combinan en un contexto fisiológico, proporcionan nuevos e importantes conceptos sobre la integración del flujo del N entre órganos lo que tiene una obvia e importante repercusión clínica<sup>128,143</sup>.

### **3.6.12. Metabolismo de los aminoácidos ramificados en el músculo.**

Durante los últimos treinta años se han realizado importantes hallazgos en diferentes áreas del metabolismo de los aminoácidos que han permitido nuevas teorías que afectan a la importancia fisiológica del metabolismo de los aminoácidos ramificados, y la formación de glutamina en el músculo. Estos hallazgos los resumo de forma cronológica y esquemática seguidamente.

En los años 60 se estableció que el hígado jugaba el papel cuantitativamente mayor en la captación y la utilización de la mayoría de los aminoácidos de la dieta con la excepción de los aminoácidos ramificados, que son tomados primariamente por la periferia<sup>144</sup>, y el glutamato, aspartato y especialmente la glutamina y la asparagina, que son utilizadas por las células absortivas del intestino delgado<sup>145</sup>.

Aunque el músculo toma los aminoácidos ramificados y libera, alanina y glutamina. Estudios cuantitativos<sup>146</sup> desarrollados en hombres han demostrado que en estados postabsortivos, el 60 % de los aminoácidos liberados son glutamina y alanina<sup>147</sup>. Además, si se añaden aminoácidos ramificados al medio de incubación de un músculo de rata aislado, se incrementa la velocidad de formación de glutamina y alanina. Estas observaciones llevan a sugerir que los N y carbonos de los aminoácidos ramificados se deben utilizar en la síntesis de alanina y glutamina. Sin embargo, se ha visto, al menos en ratas, que los aminoácidos ramificados son transaminados, pero normalmente no metabolizados ya que la enzima que regula la oxidación (2-oxosisovalerato deshidrogenasa) esta en forma inactiva en los músculos esqueléticos en la mayoría de las situaciones. Por lo tanto, parece que el músculo de las ratas toma primariamente los aminoácidos ramificados y usa el N de estos para la formación de alanina y glutamina. Sin embargo, la utilización de los aminoácidos ramificados

por el músculo en diferentes situaciones como las lesiones, sepsis y quemaduras varia, ya que puede servir como fuente de energía<sup>154</sup>.

### **3.6.13. Los aminoácidos ramificados en las situaciones de estrés metabólicos.**

Existen varios estudios en hombres y animales que indican los efectos beneficiosos del uso de soluciones de aminoácidos ramificados en diversas situaciones como las ya citadas de traumas, quemaduras y sepsis<sup>148</sup>. Los aminoácidos ramificados sirven como combustible para promover la síntesis de proteínas musculares y viscerales, y reducir la ruptura de las proteínas musculares. Las soluciones que contienen una alta proporción de aminoácidos ramificados pueden tener valor en aquellos pacientes que tienen una capacidad disminuida de recibir nutrientes.

### **3.6.14. Alteraciones metabólicas en las situaciones de estrés.**

Actualmente está aceptado que la cirugía<sup>149</sup>, los traumatismos<sup>150</sup>, las sepsis<sup>151</sup> o las quemaduras<sup>152</sup> dan como resultado un balance negativo de N y que esto es debido en gran parte a un incremento neto de la tasa de ruptura de proteínas musculares. El grado de la respuesta catabólica depende de la severidad y duración del trauma o el estrés. Después de un procedimiento quirúrgico no complicado, en un paciente por todo lo demás sano, la respuesta catabólica persiste alrededor de una semana con pérdida neta de N. Estas pérdidas suaves de N son bien toleradas y remplazadas rápidamente con la alimentación oral. Por el contrario, el paciente en ayuno que sufre un trauma severo o sepsis cataboliza considerablemente más.

La respuesta metabólica puede ser vista como una movilización de las proteínas corporales, grasas, y almacenes de carbohidratos para mantener las condiciones metabólicas óptimas para reparar las heridas y las defensas del huésped cuando la ingesta dietética está limitada o ausente. La disponibilidad aumentada de los aminoácidos plasmáticos ocurren

predominantemente a expensas de las proteínas musculares esqueléticas. El incremento de la proporción neta de la degradación de las proteínas en el músculo esquelético bajo estas circunstancias han sido discutidas durante años, y se han ofrecido varias sugerencias para explicar por que es necesario:

1. Con este mecanismo se proporcionan los aminoácidos requeridos para la síntesis de las proteínas necesarias para los procesos de reparación y para las células del sistema inmune.

2. Se proporcionan los aminoácidos que pueden actuar como precursores para la neoglucogénesis; la glucosa es necesaria para: el cerebro, las células envueltas en la reparación de los tejidos y para el sistema inmune.

3. Se proporciona aminoácidos ramificados que serán oxidados por el músculo y por lo tanto, proporciona una fuente de energía para los músculos.

En la Fibromialgia parece existir una disfunción neurohormonal que da lugar a una alteración en los mecanismos que regulan el dolor. Como hemos podido observar a lo largo de este breve recorrido por los posibles mecanismos etiopatogénicos y algunos aspectos del metabolismo de los aminoácidos , estos juegan un papel importante en la regulación del dolor y en el metabolismo muscular. También hemos visto como las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos influyen en determinadas circunstancias en las concentraciones de neurotransmisores a nivel central.

En el presente estudio vamos analizar las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos comunes en dos grupos, uno de pacientes que reúnen los criterios para el



diagnóstico de la ACR para la Fibromialgia, y otro de controles sanos equiparables en edad y sexo. Hemos utilizado una metodología protocolizada en la recogida de muestras que evite los posibles errores técnicos y un aparataje más innovador.

Formulamos la hipótesis de la existencia de diferencias en los niveles de aminoácidos entre los dos grupos estudiados y que están correlacionadas con variables clínicas y con los niveles de actividad, registrados a través de la monitorización continua de la actividad mediante el registro actográfico.



---

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



***HIPÓTESIS:***

*H0* : La existencia de diferentes concentraciones en plasma y cocientes de transporte de aminoácidos entre los pacientes con Síndrome Fibromiálgicos y los controles pareados en edad y sexo.

***OBJETIVOS:***

1. Caracterización de estas diferencias.
2. Relacionar las concentraciones de aminoácidos con variables clínicas, psicológicas y de calidad de vida.
3. Correlacionar los cocientes de transporte de los aminoácidos con las variables anteriormente mencionadas.
4. Relacionar las concentraciones y cocientes de transporte de los diferentes aminoácidos con los niveles de actividad.
5. Relacionar los diferentes aminoácidos y cocientes entre sí.



---

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

---





## **PACIENTES Y CONTROLES.**

Participaron en nuestro estudio 30 pacientes vistos consecutivamente en nuestro servicio con el diagnóstico de Fibromialgia con edad media de  $49,48 \pm 9,30$  y 30 voluntarias sanas con edad media de  $46,44 \pm 12,30$  y equiparables en edad y sexo, que fueron reclutadas entre el personal del hospital y vecinos y familiares de los pacientes y que no reunían criterios de Fibromialgia. Ambos grupos participaron de forma voluntaria en nuestro estudio.

*Tablas IV. Características del dolor , según A.C.R.*

<b><i>Dolor Crónico</i></b>	Dolor de mas de tres meses de evolución.
<b><i>Generalizado</i></b>	Se considera así, al dolor cuando todas las descripciones que siguen están presentes: dolor en el hemicuerpo derecho, dolor en hemicuerpo izquierdo, dolor por encima de la cintura, dolor por debajo de la cintura. Además de dolor en el esqueleto axial (cervical, dorsal, lumbar o en la pared anterior del tórax). A efectos de esta definición, se considera a los hombros y nalgas como dolor de cada hemicuerpo afectado. El dolor lumbar se considera dolor del segmento inferior.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de Fibromialgia fueron los propuestos por el American College of Rheumatology<sup>15</sup>: dolor generalizado de mas de tres meses de evolución , en combinación con dolor a la palpación al aplicar una fuerza de aproximadamente 4 Kg./cm<sup>2</sup> en 11 o mas localizaciones anatómicas precisas, denominadas puntos sensibles a la palpación ("tenders point") (ver Figura 1 y Tablas IV y V).

Para ser incluidos en el estudio, tanto los pacientes como los controles no presentaron ninguna patología concomitante significativa como enfermedades reumáticas, hipotiroidismo,

enfermedad hepática, diabetes mellitus o malnutrición. Ninguno tomaba anticonceptivos o corticoides. Los controles, además, no debían presentar ninguna patología dolorosa crónica.

Todos los pacientes y controles mantuvieron el nivel de actividad y la dieta que normalmente realizaban, absteniéndose de tomar alimentos y fumar durante las 12 horas anteriores a la extracción. Asimismo, en caso de tomar medicación psicotrópica y suplementos alimentarios, como triptófano, fueron suspendidas cuatro semanas antes de la entrada en el estudio.

*Tabla V. Localización de los puntos sensibles a la presión.*

---

<b>Occipucio</b>	Bilateral, en la inserción del músculo suboccipital.
<b>Cervical bajo</b>	Bilateral, en los aspectos anteriores de los espacios intertransversos C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub> .
<b>Trapecio</b>	Bilateral, en el punto medio del borde superior.
<b>Supraespinoso</b>	Bilateral, en su origen, encima de la espina de escápula cerca del borde medial.
<b>2ª Costilla</b>	Bilateral, en la 2ª unión costochondral, lateralmente a las superficies superiores de las uniones.
<b>Epicóndilos</b>	Bilateral, a 2 cm por debajo de los epicóndilos.
<b>Glúteo</b>	Bilateral, en los cuadrantes superoexternos de las nalgas en pliegue anterior del músculo.
<b>Trocánter mayor</b>	Bilateral, posterior a la eminencia trocantérea.
<b>Rodillas</b>	Bilateral, en el paquete graso medial proximal a la línea articular

El dolor a la palpación digital debe ser realizada con una fuerza aproximada de 4 Kg. Para que la palpación sea "positiva" el paciente debe expresar que la palpación fue dolorosa. La molestia no se puede considerar como dolor a la palpación digital, debe estar presente en 11 o mas de las 18 localizaciones arriba expresadas..
--

Las principales características de los pacientes y controles se muestran en la tabla VI.

*Tabla VI. Características de pacientes y controles*

	<i>Fibromialgia</i>	<i>Controles</i>	<i>Significación</i>
<i>Edad</i>	49,48±9,3	46,44±12,3	N.S.
<i>Sexo (% de mujeres)</i>	96,7 %	96,7%	N.S.
<i>Actividad laboral</i>	36,33%	43,23%	N.S.
<i>Casados (%)</i>	63%	60%	N.S.
<i>Dolor (VAS)</i>	6,89±1,66	1,5±1,7	p≤0.0001
<i>Nº de TP dolorosos</i>	13,43±2,94	2,74±1,73	p≤0.0001

## **INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS.**

### **ENTREVISTA CLÍNICA.**

#### **1. INSTRUMENTO.**

Se desarrollo una entrevista clínica semiestructurada en la que se registraron los siguientes datos.

1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS: edad, sexo, estado civil, número de hijos, estudios, trabajo, trabajo del marido.

1.2. DATOS CLÍNICOS:

1. **Dolor:** Comienzo del cuadro clínico, tiempo de evolución, intensidad global del dolor, medida a través de una escala visual analógica 0-10 de 10 cm de longitud con frases explicativas en ambos extremos (sin dolor-dolor insoportable). También se exploró la existencia de causa precipitante, períodos asintomáticos y duración de los mismos.

**2. Localización e intensidad del dolor:** Presencia o no de dolor en diferentes regionales corporales (columna cervical, columna dorsal y tórax, columna lumbar, extremidades superiores e inferiores). En caso de existir dolor, se valoró la intensidad del mismo mediante una escala visual analógica semejante a la empleada para valorar el dolor global.

**3. Síntomas funcionales:** Se administró un cuestionario para medir la frecuencia de aparición de los síntomas funcionales: fatiga (cansancio), parestesias (acorchamiento, adormecimiento...), síndrome uretral (escozor y/o polaquiuria de corta evolución con orina estéril y/o urgencia miccional), palpitaciones, mareos (vértigos, sensación de inestabilidad), cefaleas y disnea (sensación de falta de aire o/y respiración suspirosa). Se graduaron según una escala de clasificación verbal, siendo las opciones de respuesta nunca (1), a veces (2), frecuente (3) o siempre (4). Se consideró positiva cuando la respuesta era superior a (2).

Asimismo, se valoró la existencia (1) o no (2) de otros cuadros funcionales como, colon irritable (considerándose como tal la existencia de fases alternantes de estreñimiento y diarrea y/o dolor abdominal que se calma con la defecación o la emisión de gases), fenómeno de "Raynaud-like" (cuando existían las tres fases típicas) y síndrome seco (cuando existían xerostomía y xeroftalmia).

**4. Síntomas del Sueño:** Se exploró la frecuencia de diferentes síntomas como: la dificultad para conciliar el sueño, la necesidad de medicación para dormir, la existencia de sueño reparador o las interrupciones del mismo. Las preguntas se valoraron de acuerdo a una escala de clasificación verbal que tenían las mismas opciones que en epígrafe anterior: nunca (1), A veces (2), frecuente (3) y siempre

(4). Asimismo, se registró el tiempo de latencia del sueño y el número de horas del sueño, expresados ambos en minutos.

### 1.3. HALLAZGOS EXPLORATORIOS.

A todos los pacientes se les practicó una exploración clínica completa, valorándose especialmente los puntos sensibles a la presión ("tender points").

1. **Puntos Sensibles a la presión, "Tender Points":** Se exploraron los 18 puntos sensibles a la presión, "tender Points", propuestos por el American College of Rheumatology para la clasificación de la Fibromialgia. La presión fue realizada mediante el pulgar o los dedos índice y corazón, aplicándose una presión aproximada de  $4 \text{ Kg/cm}^2$ , según la técnica comúnmente aceptada<sup>15</sup>. Cada uno ellos se cuantificó de la siguiente forma : (0) Sin dolor, (1) El paciente refiere molestias pero no dolor, (2) el paciente refiere dolor, (3) la exploración del punto doloroso da lugar a dolor que se acompaña de gesto de dolor, (4) el paciente relata dolor y realiza retirada del miembro<sup>15</sup>.

Se obtuvo el número de puntos dolorosos a la presión (**NPP**), siendo igual a la suma de aquellos puntos sensibles a la presión, cuya intensidad del dolor a la exploración fue igual o mayor a 2, y la puntuación total de los puntos sensibles a la presión (**PTP**) que se definió como la suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los 18 puntos explorados partido por 18.

2. **Puntos control:** Se examinaron cuatro puntos controles para valorar la sensibilidad al dolor desencadenado por la presión: la uña del pulgar derecho colocada sobre una mesa, arco ciliar izquierdo, cara posterior del tercio medio del antebrazo derecho y

tercio medio del tercer metatarsiano izquierdo. La exploración se realizó con el mismo patrón que en los puntos sensibles a la presión. Asimismo, se valoró el número de puntos control positivos (NCP) y la puntuación total de los puntos control (PTC) de la misma forma que la usada en los puntos sensibles antes mencionados.

## *2 PROCEDIMIENTOS.*

Los datos fueron obtenidos mediante entrevista clínica y exploración física del paciente en una misma sesión, rechazándose aquellos que no reunían los criterios.

## *ESCALAS ANALÓGICAS*

### *1 .INSTRUMENTO.*

Se aplicó una serie de escalas visuales analógicas 0-10 de 10 cm de longitud, con frases explicativas en cada extremo, que servían para contestar a una serie de preguntas en relación con algunos de los síntomas que referían los pacientes. A continuación se expresan las frases utilizadas, entre paréntesis figuran las frases explicativas usadas en los extremos de la escala visual analógica. Las frases fueron tomado del F.I.Q.<sup>154</sup>.

- (1) *¿Sí fue a trabajar fuera de casa, de que manera la Fibromialgia le afectó a su trabajo?* (Sin problemas-ocasionando gran dificultad).
- (2) *¿Si realiza las tareas de casa, de que forma la Fibromialgia le afectó en su realización?* (Sin problemas-ocasionando gran dificultad).
- (3) *¿Como se ha sentido de cansado?* (sin cansancio-muy cansado).
- (4) *¿Como se ha sentido al levantarse de la cama?* (descansada-muy cansada).
- (5) *¿Como se ha sentido de rígido/envarado?* (sin rigidez-muy rígido).
- (6) *¿Como se ha sentido de nervioso/tensa/ansioso?* (nada nervioso-muy nervioso).
- (7) *¿Como se ha sentido de deprimido?* (nada deprimido-muy deprimido).

## **2. PROCEDIMIENTO.**

Se administraron de forma autoaplicada después de una explicación en la primera entrevista.

## **MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA.**

### **1. INSTRUMENTOS**

1.1. **Escala de medidas del impacto de la artritis (EMIA).** Se utilizó una versión española de la "*Arthritis Impact Measurement Scales*" (A.I.M.S.)<sup>155</sup>, que sirve para medir el estado de salud de los pacientes con artritis en sus diferentes dimensiones, Física, Psíquica y Social. Se trata de cuestionario autoaplicado que consta de 45 preguntas mas una escala visual analógica horizontal 0-100 para valorar el impacto global de la enfermedad sobre su estado de salud.(EAV). El cuestionario se encuentra dividido en 9 escalas: *Movilidad, Actividad Física, Destreza, Actividades de la vida diaria, Actividades Domésticas, Actividad Social, Ansiedad, Depresión y Dolor*. Cada escala consta de 4 a 7 preguntas con opciones de respuestas entre 2 y 6 posibilidades. Las puntuaciones de cada una de las escalas es corregida por un factor estandarizador para que las mismas estén comprendidas entre 0 y 10. Las puntuaciones mas altas indican peores resultados. Estas 9 escalas se agrupan en 4 dimensiones: *Función Física* (Movilidad, Actividad Física, Destreza, Actividades de la vida diaria, Actividades Domésticas), *Función Psicológica* (depresión y ansiedad), *Función social* (Actividad social) y *dolor*.

1.2. **Cuestionario de valoración de la salud de Stanford (H.A.Q.)<sup>156</sup>.** Se usó una versión en español del HAQ<sup>157</sup>, consistente en 20 preguntas agrupadas dentro de 8 categorías: vistiéndose, levantándose, comiendo, caminando, higiene, cogiendo,

habilidad manual y actividades. Cada una de estas categorías consta de 2 o 3 preguntas con 4 opciones de respuesta: Sin dificultad (0), con alguna dificultad (1), con mucha dificultad (2) e incapaz de hacerlo (3). Valorándose con un punto adicional cualquier necesidad de utilizar ayudas para la realización de las diferentes categorías. Los resultados se expresaron como la suma de las respuestas dadas partido por 20. El rango de puntuaciones obtenidas oscilo entre 0 y 4, significando a mayor puntuación mayores niveles de discapacidad.

## *2. PROCEDIMIENTOS.*

Se administraron de forma autoaplicada en la misma sesión en que se realizó toma la muestra de sangre, en presencia de personal entrenado para contestar a las posibles dudas. Se puntuaron según las normas establecidas para estos instrumentos.

En los casos con dificultades para la lectura (analfabetismo funcional), los cuestionarios les fueron leídos por un entrevistador entrenado, para que el paciente eligiese la opción preferida.

## *TEST PSICOLÓGICOS*

### *1. INSTRUMENTOS.*

**1.1. Cuestionario de ansiedad estado/rasgo de SPIELBERGER (STAI E/R)<sup>158</sup>** Los cuestionarios para valorar cada una de las dimensiones de la ansiedad (Estado/Rasgo) están compuestos por 20 preguntas cada uno, redactadas de forma directa o inversa a la dimensión que queremos examinar. Las preguntas tienen 4 opciones de respuesta 0 (nada), 1 (algo), 2 (bastante) y 3 (mucho). Puntuaciones mas altas indican mayores niveles de ansiedad.



1.2. **Escala autoaplicada para la evaluación de la depresión de Beck** (*Beck depression inventory-BDI*)<sup>159</sup>. Se utilizó la versión española del BDI. Se trata de un cuestionario específicamente desarrollado para valorar el nivel de depresión. Consta de 21 preguntas con cinco opciones de respuestas que gradúan la importancia de los síntomas. Puntuaciones mas altas reflejan mayor gravedad.

1.3. **SCL-90**. Desarrollado por Derogatis<sup>160</sup> para valorar psicopatología encuadrable con la Clasificación de la OMS para enfermedades psiquiátricas. Consta de 90 preguntas, en las que se les inquires como están de molestos o preocupados en relación a una serie de síntomas psiquiátricos, conteniendo cinco opciones de respuestas. Las preguntas se agrupan en 10 dimensiones, entre paréntesis figura el número de preguntas para cada dimensión: *Somatización* (12), *Obsesión* (10), *Sensibilidad interpersonal* (9), *Depresión* (13), *Ansiedad* (10), *Hostilidad* (6), *Ansiedad Fóbica* (7), *Paranoia* (6), *Psicoticismo* (9) y *Síntomas adicionales* (8). Asimismo el cuestionario sirve para mostrar un índice general de psicopatología (*GSI*). La corrección se realizó de acorde a las normas del instrumento.

## **2.PROCEDIMIENTOS.**

Todos los test psicológicos se aplicaron en una sola sesión, una semana después de realizar la toma de sangre y la entrevista clínica. Se administraron de forma autoaplicada, en presencia de un psicólogo para solucionar las dudas que surgiesen. Entre los dos primeros, STAI E/R y BDI, y el SCL-90, hubo un intervalo de una hora. Todos ellos se corrigieron de acuerdo a las normas de cada uno de los instrumentos, mediante un programa creado al efecto.

En los casos en que el paciente presentaba dificultades para la lectura se actuó de la misma forma que en los cuestionarios de calidad de vida.

## **DETERMINACIÓN DE AMINOÁCIDOS.**

### **1. INSTRUMENTO.**

El análisis de los aminoácidos se realizó mediante cromatografía HPLC, método Pico-Tag de Waters modificado<sup>161,162</sup>. El cromatógrafo usado fue un Waters 600-E inyector automático WISP 700 con detector de Ultravioletas Waters 484.

Los aminoácidos estudiados son : Aspártico (**Asp**), Glutámico (**Glu**), Hidroxiprolina (**Ohpro**), Serina (**Ser**), Asparagina (**Asn**), Glicina (**Gly**), Glutamina (**Gln**), Taurina (**Tau**), Histidina (**His**), Citrulina (**Cit**), Treonina (**Thr**), Alanina (**Ala**), Arginina (**Arg**), Prolina (**Prol**), Tirosina (**Tyr**), Valina (**Val**), Metionina (**Met**), Isoleucina (**Ile**), Leucina (**Leu**), Fenilalanina (**Phe**), Triptofano (**Trp**), Ornitina (**Orn**), Lisina (**Lis**).

### **2. PROCEDIMIENTOS**

**2.1. Toma de muestras de suero:** La toma de muestras de sangre fueron obtenidas de los pacientes y controles mediante venopunción en un tubo de 10 ml preparado con 200 microlitros de EDTA tripotásico al 6 % y 100 µlitros de Apoprotina (Trasylol<sup>R</sup>) a una concentración estándar. La sangre fue ultracentrifugada a 2.000g durante 10 minutos a 4° C. El suero resultante fue decantado y dividido en alícuotas de 0,5 ml con un código de identificación, almacenándose a -70° C hasta el momento de su análisis.

**2.2. Preparación de muestras y estándares:** La preparación de los estándares se realizó a partir de una mezcla en agua de dos estándares comerciales: el A/N de Waters que contiene aminoácidos ácidos y neutros, y el B de Waters que contiene aminoácidos básicos. Se utilizó agua desionizada de 18 Mohm/cm o equivalente como disolvente. La proporción de los estándares A/N y B con el agua desionizada fue de

1:1:4;5. Al utilizar estos estándares resultó una concentración de 400 pmol/ $\mu$ l para aquellos aminoácidos que presentaron una concentración inicial de 2,5  $\mu$ mol/ml. Esta solución de estándar se mezcló con un estándar interno en una proporción 1:1 como se describe posteriormente.

Las alícuotas de plasma congelado de los pacientes y controles se descongeló previamente, centrifugándose a 1500g durante 15 minutos. Al plasma resultante se le añadió un estándar interno, consistente en norleucina o metionina sulfona en una concentración de 0,4 Mm en ClHO, 1M, en una proporción 1:1.

La filtración de las muestras se realizó mediante tubos especiales de eppendorf ultrafree-MC de 10.000 NMWL (Millipore), transfiriéndose 200  $\mu$ l de la mezcla muestra-estándar interno en el reservorio superior del filtro. Se centrifugó a 3000g durante 15 minutos hasta obtener un volumen de 50-100  $\mu$ l en el reservorio inferior, la muestra así obtenida se almacenó a 4° C hasta su análisis.

La derivatización de las muestras o estándares se llevaron a cabo pipeteando 25  $\mu$ l de muestra o estándar en tubos de cristal de 6 X 50 mm, añadiendo 10  $\mu$ l de una solución de secado a cada muestra, consistente en Metanol:acetato sódico 1M:triethylamina, agitándose cuidadosamente y evaporándose al vacío o con nitrógeno. Posteriormente se añadieron 20  $\mu$ l del reactivo de derivatización a las muestras secas. El reactivo de derivatización estriba en una mezcla de metanol, triethylamina, agua y fenilisotiocianato en proporción 7:1:1:1. Se taparon los tubos y se dejaron a temperatura ambiente durante 10 minutos, se desecaron, y después se dejaron otros 10 minutos para eliminar las trazas de fenilisotiocianato. Las muestras así tratadas

fueron redisueltas con 100 µl de diluyente de muestras Pico-Tag, y agitadas cuidadosamente.

**2.3. Análisis de los aminoácidos:** Las condiciones en que fue realizado el análisis son : temperatura de la columna 44° C, longitud de onda 268 nm, tiempo de análisis 65 minutos con un tiempo total de gradiente de 80 minutos y un volumen de inyección de 20 microl. La tabla VII muestra los gradientes y tiempo de formación.

*Tabla VII. Flujo y gradientes del análisis HPLC.*

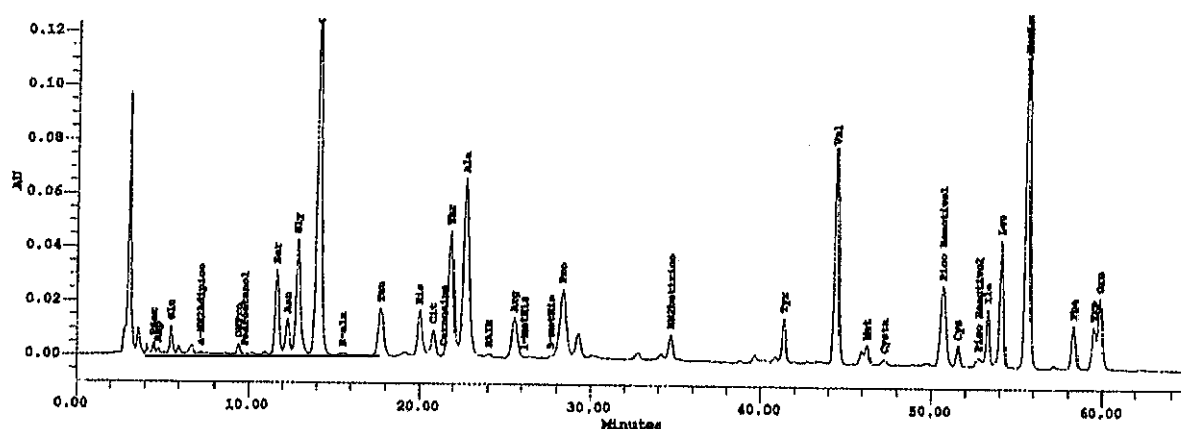
<i>Tiempo</i>	<i>Flujo (ml/min)</i>	<i>% A</i>	<i>% B</i>	<i>Curva</i>
Inicial	0,6	100	0	*
10	1	100	0	6
13	1	100	0	6
13,5	1	97	3	11
24	1	92	8	8
30	1,05	85	15	5
50	1,05	70	30	6
62	1,10	63	37	6
62,5	1,10	0	100	6
66,5	1,10	0	100	6
67	1	100	0	6
80	1	100	0	6

A: Eluyente 1 Pico-Tag. B: Eluyente compuesto por acetonitrilo, metanol y agua en una proporción 45:15:40.

En la figura 15 se muestra la forma de presentación de los resultados del análisis espectrométrico con HPLC. En la figura 15 se muestran gráficamente las áreas

formadas para cada uno de los aminoácidos y el tiempo en que se han producido. Obsérvese el pico alto del estándar interno, la Norleucina.

Los aminoácidos de acuerdo a sus propiedades se clasificaron según las normas aceptadas: *Acídicos*: Aspártico y glutámico; *básicos*: histidina, lisina y arginina; *neutros*: alanina, glicina y prolina; *ramificados*: valina, leucina e isoleucina; *hidroxilados*: serina y treonina; *aromáticos*: fenilalanina, tirosina y triptófano; *azufrados*: metionina y cisteína. Además, se valoraron aminoácidos *esenciales* y *no esenciales*. Los *grandes aminoácidos neutros*: aminoácidos ramificados y aromáticos



*Figura 15. Aminoacidograma obtenido mediante HPLC.*

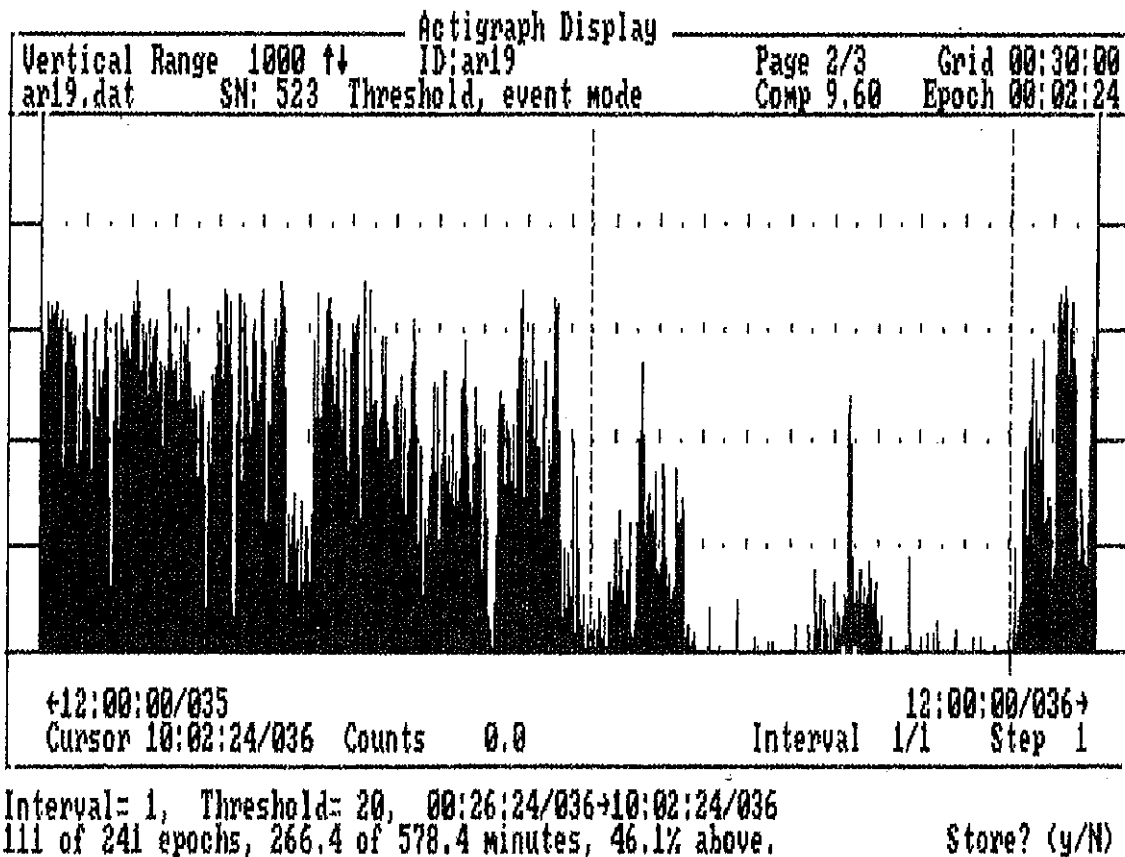
Los *cocientes de transporte de los grandes aminoácidos neutros* se obtuvo a través de la razón: Concentración Molar en plasma del aminoácido neutro grande elegido partido la concentración Molar de los otros aminoácidos neutros grandes.

El análisis de los aminoácidos se realizó de forma aleatoria entre controles y pacientes, sin que el personal que lo realizaba supiese a quien correspondía.

## ESTUDIO ACTOMÉTRICO

### 1. INSTRUMENTO.

El registro de la actividad se llevó a cabo mediante un actógrafo modelo Action de la Ambulatory Corporation Inc. Capaz de detectar, cuantificar y procesar la actividad motora en las tres dimensiones del espacio, quedando recogida dicha información en un microprocesador, que posteriormente se transfiere mediante un interface a un ordenador Toshiba T 1900 c. El análisis de los datos obtenidos se realizó mediante el programa ACTION<sup>R</sup> de la Ambulatory Corp.



*Figura 16. Registro actográfico. Se puede observar la actividad a lo largo de las 24 horas. Las líneas de puntos verticales muestran el período de descanso en cama.*

### 2. PROCEDIMIENTOS.

A todos los pacientes se les examinó la actividad motora durante al menos 48 horas previamente al inicio del tratamiento y no separado mas de 72 horas de la toma de muestra para la determinación de los aminoácidos. Se registró dicha actividad cada 10 segundos mediante un actómetro colocado en la muñeca del brazo no dominante. Se obtuvieron la intensidad media y la desviación típica de los movimientos para cada hora del día ( $M_i$  y  $DV_i$ ), resultando las siguientes variables: media de la actividad por la mañana , -suma de las medias de cada hora ( $M_i$ ) desde que se levanta hasta la hora de comer-, media de la tarde, - suma de la media de la actividad ( $M_i$ ) de cada hora desde la hora de la comida hasta las 19 p.m.-, y media de la actividad por la noche, - suma de la media de la actividad cada hora ( $M_i$ ) desde las 19 P.M. hasta la hora de acostarse. El mismo procedimiento se utilizó para la obtención de las desviaciones típicas de la mañana, tarde y noche. La actividad motora se expresó también, como las fracciones de actividad con umbrales 0 (**Frac0**), 20 (**Frac1-20**), 40 (**Frac21-40**), 60 (**Frac41-60**) , 80 (**Frac61-80**) y 81 (**Frac81**), en relación con la intensidad máxima (tanto durante el día como durante el descanso nocturno).

Asimismo, se utilizó para valorar la calidad del sueño registrándose: La eficiencia (**Eficien**), considerándose como tal el porcentaje de movimiento de umbral inferior a 20 (duración en minutos de los movimientos con intensidad inferior a 20 partido por el tiempo total de sueño), tiempo total en cama (**TTC**), tiempo expresado en minutos desde que se acuesta hasta que se levanta, tiempo de inmovilidad durante el sueño (**TIS**), porcentaje del tiempo total en que el paciente tiene movimientos de umbral 0. También se estudiaron las fracciones de movimientos con umbral < de 6 (**frac6**), entre 7 y 14 (**frac14**) y entre 15 y 20 (**frac20**).

En la figura 12, se muestra el estudio actográfico de un paciente con Fibromialgia. Podemos observar la actividad a lo largo de 24 horas. Mediante programas creados al efecto se pueden determinar todas las variables anteriormente descritas.

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se desarrollaron varios programas dentro de la opción *Review* del programa *SPSS* versión *PC+* para la corrección de los diferentes test psicológicos y de calidad de vida, y para la creación de una base de datos. Las concentraciones de los aminoácidos fueron trasladadas de los registros a una de datos en *MS-dos versión 6.0*, y posteriormente a una base datos compatible con el *SPSS/PC+*.

Para tratamiento estadístico de los datos se utilizó el programa *SPSS/PC+* en un ordenador *Toshiba portátil modelo T1900 C* con un procesador 486. Para el estudio descriptivo de las variables se usaron las opciones *descriptives* y *frequencies* de dicho programa y para la asociación entre las variables no paramétricas se usó el test de  $X^2$ . El análisis de las correlaciones entre este tipo de variables se realizó a través de la correlación logística. Las diferencias entre muestras se llevaron a cabo mediante *t student* y *el análisis de la varianza*; en este último supuesto se analizó la homogeneidad de las varianzas. Para controlar el efecto de determinadas variables (edad, nº de hijos,...) sobre la diferencias de medias, usamos las opciones *ANOVA* y *MANOVA* (*análisis de la varianza* y *análisis multivariable de varianza*). El examen de las correlaciones entre las concentraciones de los aminoácidos y las variables clínicas y los resultados de los cuestionarios se llevó a cabo mediante *el coeficiente de correlación de Pearson*. Los residuos fueron analizados para ver *la independencia, normalidad, homogeneidad y heterodasticidad*. Asimismo, realizamos *un análisis multivariable por componentes principales* para valorar las correlaciones entre los diversos aminoácidos, (se tomaron todos los valores propios superiores a 0.7), introduciendo diversas opciones, tanto para una mejor interpretación de lo apropiado del análisis factorial (*índice de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin* y *determinante de la matriz de correlaciones*), como para ver la bondad del



ajuste con dicho análisis (*Antiimagen de la matriz de correlaciones y covarianza. matriz de correlaciones reproducidas y coeficientes de la matriz de puntuaciones factoriales*).

Finalmente para evitar que al realizar un alto número de comparaciones, obtuviéramos al azar resultados significativos donde no los había (error tipo I ), y dado que la *corrección de Bonferroni* ( nivel  $\alpha$  0.05 /nº de comparaciones) , nos parecía demasiado estricta, ya que favorecía los errores tipo II, decidimos considerar niveles significativos aquellos  $\leq 0.01$ .



---

### **III. RESULTADOS**

---

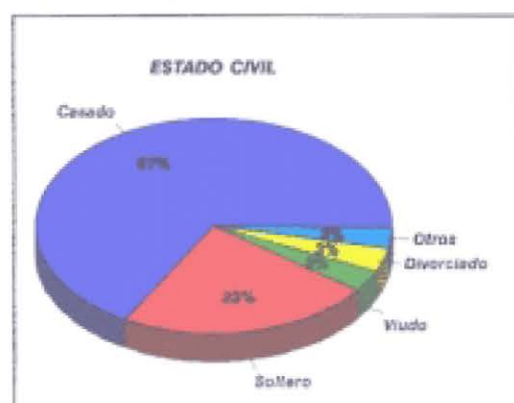


## **I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

Los resultados principales se exponen con una disposición semejante a la expuesta en materiales y métodos.

### **1. VARIABLES CLÍNICAS.**

#### **1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS.**

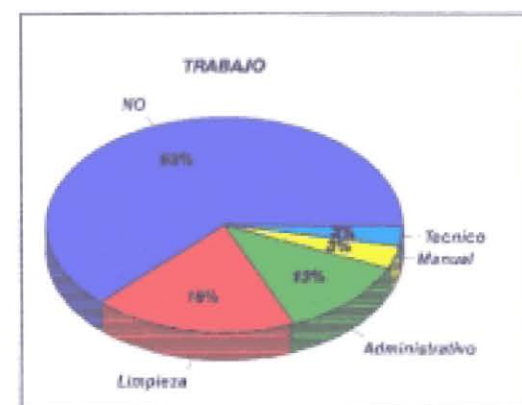


*Figura 17. Estado civil*

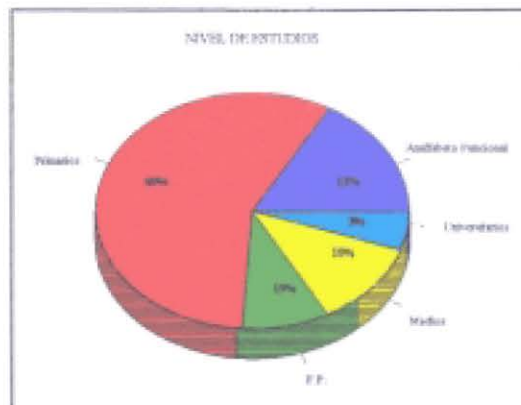


*Figura 18. Número de hijos por paciente.*

Un resumen de las principales características demográficas de los pacientes con Fibromialgia se muestran en las Figuras 17-20 y Tabla IX.



*Figura 19. Actividad laboral.*



*Figura 20. Nivel de estudios*

La comparación de las variables demográficas entre los pacientes con Fibromialgia y los controles sanos se expresa en la Tabla.IX.

*Tabla IX. Características demográficas*

	<i>Fibromialgia</i>	<i>Controles</i>	<i>Significación</i>
<i>Edad</i>	49,48 $\pm$ 9,1	46,44 $\pm$ 1	N.S.
<i>Sexo (% de mujeres)</i>	96,7 %	96,7%	N.S.
<i>Actividad laboral</i>	36,33%	43,23%	N.S.
<i>Casados (%)</i>	63,3 %	60%	N.S.

En relación con las características sociodemográficas cabe destacar, que el paciente tipo corresponde a una mujer (96,7%), casada (69%), con dos o mas hijos (76%), sin estudios o con estudios primarios (73%) y que no trabaja (63%).

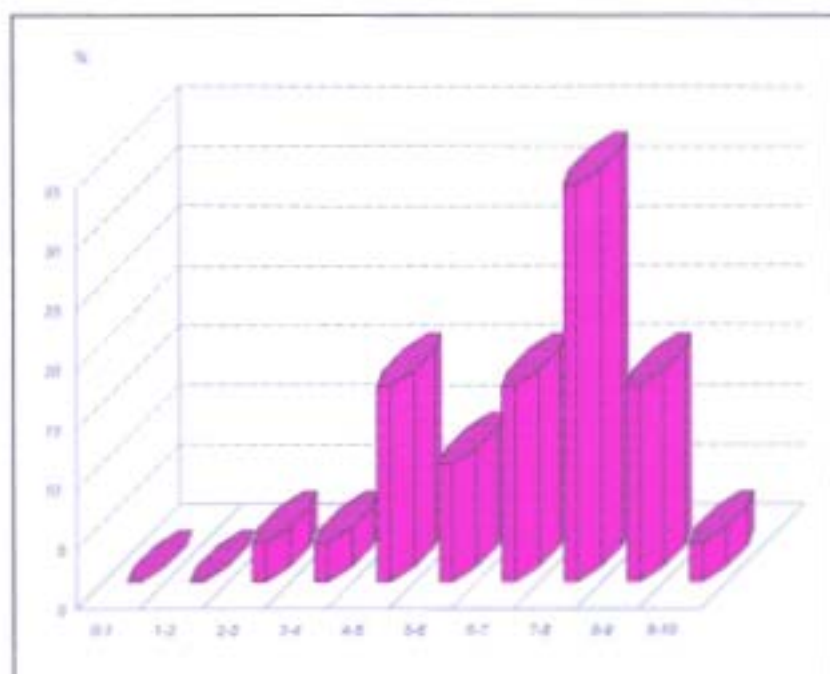
## 1.2. DATOS CLINICOS.

La descripción del cuadro clínico de los pacientes se muestra en las figuras 21-29 y tablas IX-XIV.

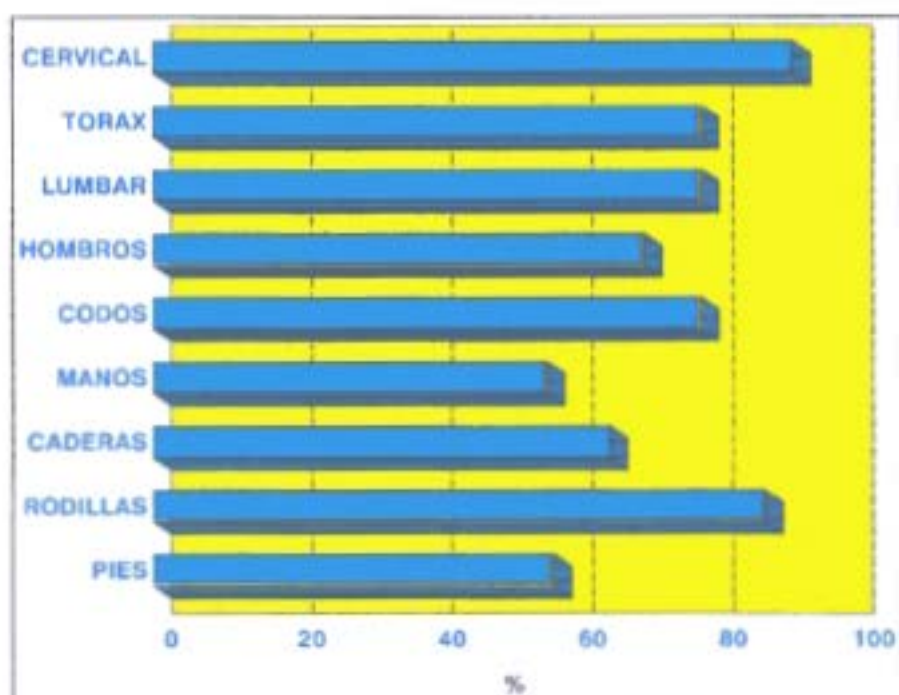
### 1. DOLOR

*Tabla X. Localización del dolor en los pacientes con SFM*

<i>Localización</i>	<i>Con dolor</i>	<i>Sin dolor</i>
<i>Columna cervical</i>	93,4%	6,6%
<i>Columna dorsal y Tórax</i>	76,6 %	23,4 %
<i>Columna lumbar</i>	80 %	20 %
<i>Miembros superiores</i>	100 %	0 %
<i>Miembros inferiores</i>	82,5 %	17,5 %



**Figura 21.** *Distribución de la intensidad del dolor.*



**Figura 22.** *Distribución del dolor en las diferentes regiones corporales.*

. En relación con el comienzo del cuadro clínico, fue agudo en mas del 25 % de los pacientes con la enfermedad (26,66%) y en el resto insidioso (73,34%). La misma proporción se encontró entre aquellos que no recordaban ningún periodo asintomático (73,34 %) desde el comienzo del cuadro clínico y los que si lo recordaban (26,66%). Entre estos últimos, el 75 % la duración del periodo asintomático era inferior a un mes . El tiempo de evolución medio del cuadro desde el comienzo de los síntomas era de  $7.83 \pm 9.55$ , rango entre 1 y 44 años.

**Tabla XI.** Comparación de la intensidad del dolor

	Fibromialgia		Controles		Significación
	X	$\sigma$	X	$\sigma$	p≤
<i>Columna cervical</i>	6,90	2,13	1,7	1,88	0.0001
<i>Columna dorsal y Tórax</i>	5,85	2,97	0,7	1,24	0.0001
<i>Columna lumbar</i>	6,95	2,21	0,4	0,62	0.0001
<i>Miembros superiores</i>	5,98	2,54	0,5	0,63	0.0001
<i>Miembros inferiores</i>	6,67	2,42	0,4	0,51	0.0001

La intensidad del dolor medida a través de una escala analógica visual 0-10 (VAS), fue de  $6.89 \pm 1.89$ . Su distribución se muestra en la Figura 21.

La localización del dolor por regiones corporales se muestran en la Figura 22 y Tabla X.

La intensidad de dolor en cada una las localizaciones medida a través de una Escala Visual Analógica 0-10. La comparación entre pacientes y controles se muestra en la tabla XI.



Al comparar la intensidad del dolor entre pacientes y controles, los pacientes referían unos niveles de dolor superiores a los controles, tanto de forma global ( $p \leq 0.0001$ ), como en cada una de las localizaciones ( $p \leq 0.0001$ ).

## 2. SINTOMAS FUNCIONALES

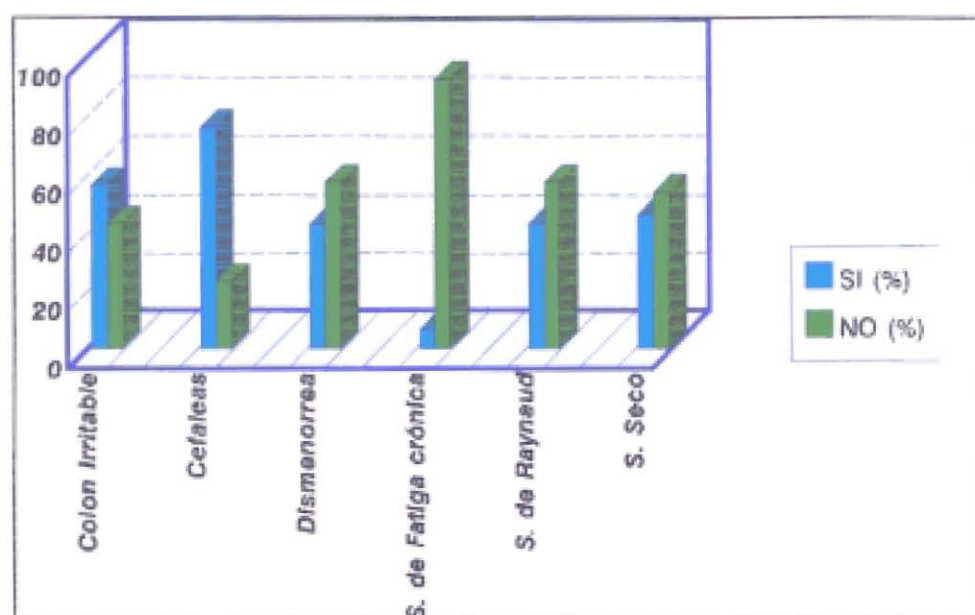
En relación con los síntomas funcionales, cabe destacar, que el síntoma mas frecuentemente referido por los pacientes fue la existencia de fatiga o cansancio (96.6%), siendo frecuente o constante en el 66.6% (33.3% en ambos casos). Entre los pacientes que tuvieron cansancio, mas del 70% lo presentaban en el momento de levantarse (72,4%), mejorando a lo largo del día la mayoría de los pacientes (62,1%). En el 10,3% de los pacientes, el cansancio volvía a aparecer por la tarde y en el 24,1 % de los mismos, la fatiga no desapareció en todo el día. Por último, en el 6,9% de nuestros enfermos la fatiga aparecía por la tarde.

*Tabla XII. Síntomas funcionales y Fibromialgia.*

Síntoma	Nunca	A veces	Frecuente	Siempre
<i>Fatiga</i>	3.3%	29.9%	33.3%	33.3%
<i>Parestesias</i>	9.9%	39.9%	39.9%	9.9%
<i>Palpitaciones</i>	19.8%	46.2%	29.7%	3.3%
<i>Vértigos</i>	6.6%	66.6%	23.1%	3.3%
<i>Inflamación Subjetiva</i>	23.1%	46.2%	23.1%	6.6%
<i>S. Uretral</i>	12.8%	9.9%	33.3%	3.3%

Otro síntoma frecuente fue la existencia de parestesias, - sensación de “adormecimiento” o “acorchamiento”-, que estuvo presente en mas del 90% de los pacientes, aunque de forma usual sólo en el 50%.

Los vértigos ("mareos"), las palpitaciones, la sensación subjetiva de inflamación articular y el Síndrome uretral fueron síntomas que no presentaron de forma habitual nuestros pacientes. El 69% de los mismos no presentaba palpitaciones o las presentaba de forma ocasional (21 y 48%, respectivamente), mientras que los referían de forma frecuente el 28% y de forma constante el 3%. Igual ocurría con los vértigos o el Síndrome uretral que los presentaban habitualmente el 27 y el 36%, respectivamente.



**Figura 23.** Frecuencia de Síndromes "funcionales" y Fibromialgia.

La frecuencia de los Síndromes de "Disfunción Neuroendocrina" en los pacientes con fibromialgia se expresan en la Figura 23. El síndrome mas frecuentemente asociado a la fibromialgia fue la cefalea, que estuvo presente en mas del 80% de los pacientes, siendo la forma mas común la cefalea tensional y el mas raro el síndrome de fatiga crónica.

### 1.3. SINTOMAS DEL SUEÑO

### 1.3. SINTOMAS DEL SUEÑO

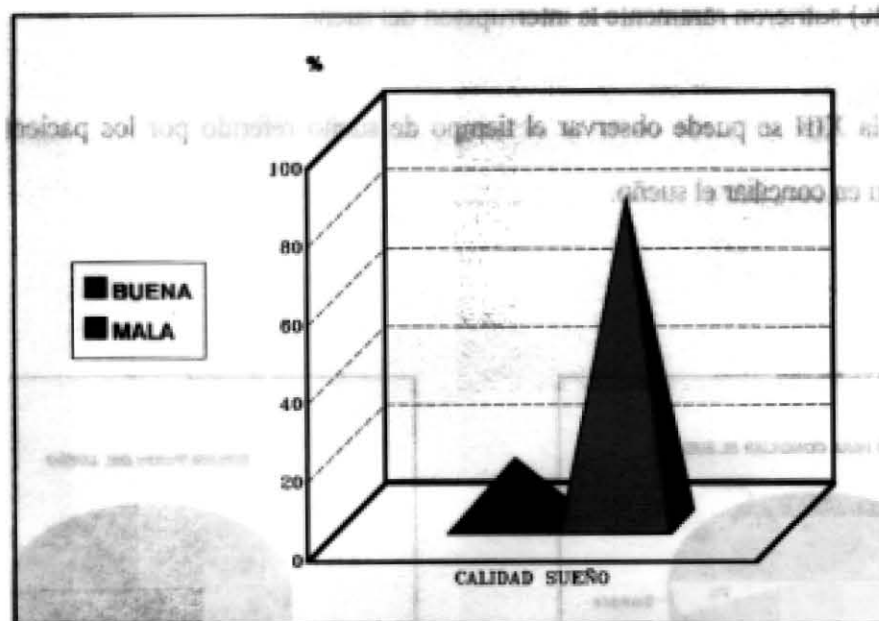


Figura 24. Calidad del sueño.

Los datos obtenidos relación con el sueño se muestran en las figuras 24 a 28 y la tabla

XIII.

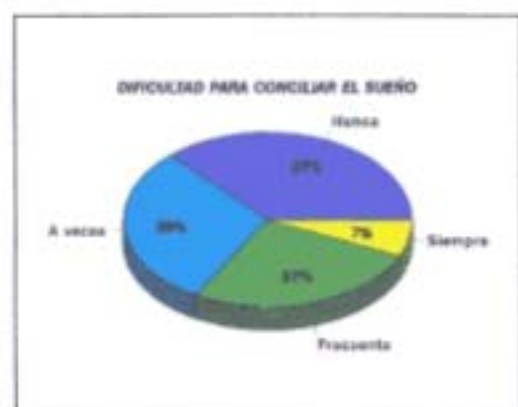
Tabla XIII.

	<i>X</i>	$\sigma$	<i>Rango</i>
<i>Tiempo de sueño</i>	5h 30min	1h 28min.	3h 30min-9h
<i>Tiempo de latencia del sueño</i>	50 min.	40 min.	5min.-2h 30 min

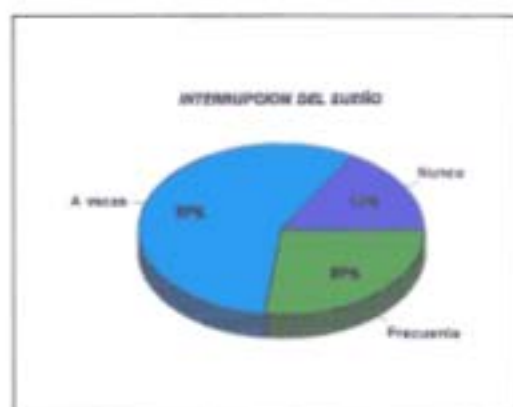
El 80% de los pacientes referían mala calidad del sueño. El síntoma que con mayor frecuencia referían los enfermos era la ausencia de sueño reparador en más del 80% de los casos. El 47% de los pacientes tomaban medicación para dormir, aunque solo un 30% lo hacían de forma habitual. En relación con otros síntomas, destaca que cerca del 64% tuvieron problemas

para conciliar el sueño, aunque sólo en un 34% era un problema frecuente y la gran mayoría de los pacientes (73%) sufrieron raramente la interrupción del sueño.

En la tabla XIII se puede observar el tiempo de sueño referido por los pacientes y el tiempo que tardan en conciliar el sueño.



**Figura 25.** Dificultad para conciliar el sueño



**Figura.26** Interrupciones durante el sueño



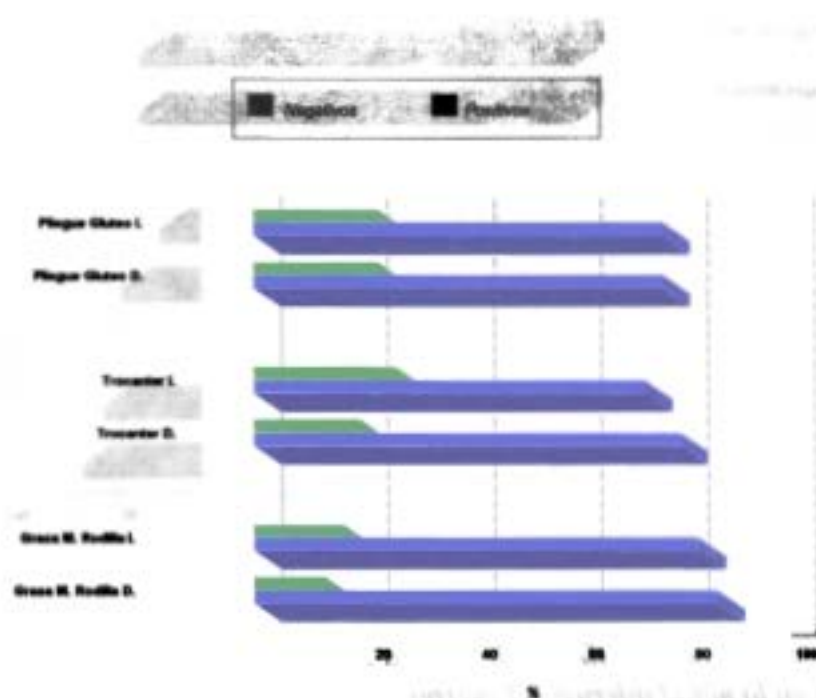
**Figura 27.** Sueño Reparador



**Figura 28.** Necesidad de ingesta de medicación para dormir.

### 1.3. HALLAZGOS EXPLORATORIOS.

La exploración clínica que se les practicó a todos los pacientes, especialmente de los "puntos sensibles a la presión " ("tender point") y los puntos control mostraron los resultados que se expresan mas abajo.



**Figura 29.** Porcentaje del n° de Puntos sensibles a la presión positivos (NPP) en la mitad inferior del cuerpo.

Los resultados obtenidos de la exploración de los 18 puntos sensibles a la presión, "Tender Points", propuestos por el American College of Rheumatology para la clasificación de la Fibromialgia, se muestran en las figuras 29 y 30 y en la Tabla XIV.

El número de puntos dolorosos a la presión (NPP), -siendo igual a la suma de aquellos Tender Points" cuya intensidad del dolor fue igual o mayor a 2-, fue de  $13.43 \pm 2.94$  (rango entre 11 y 18). Los puntos sensibles a la presión que con mayor frecuencia resultaron positivos fueron



: el occipital, grasa medial de la rodilla y trapecios. Y los que menos comúnmente afectados fueron los cervicales y los pliegues glúteos.

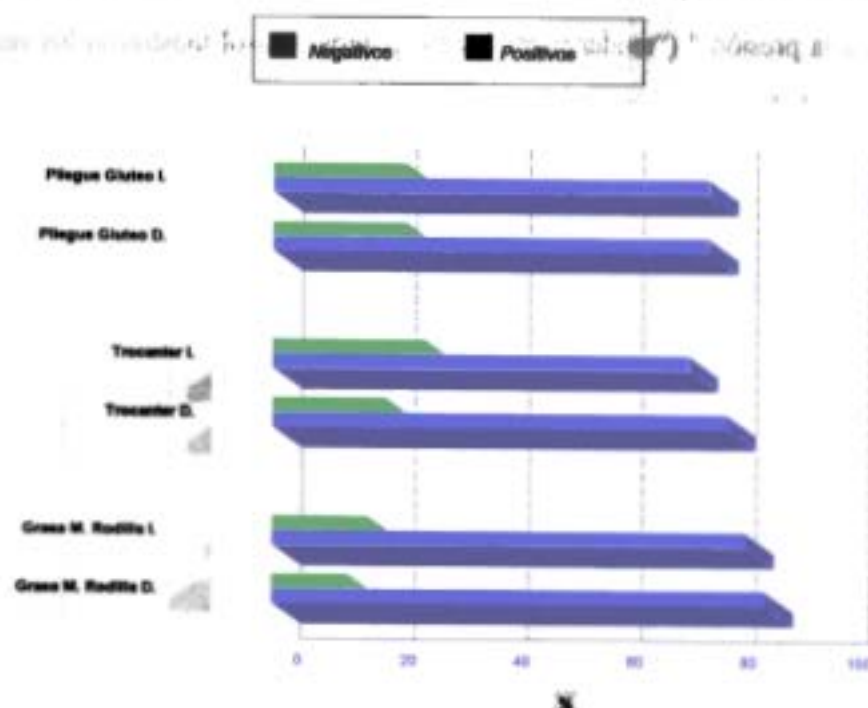


Figura 30. Porcentaje del n° de Puntos sensibles a la presión positivos (NPP) en la mitad inferior del cuerpo.

Al comparar los controles con los pacientes con Fibromialgia, los pacientes mostraron mayor número de puntos positivos a la presión (NPP) que los controles ( $13.43 \pm 2.94$  vs  $2.74 \pm 1.73$ ,  $P \leq 0.0001$ ).

La puntuación de los puntos sensibles a la presión, "tender Points" (PTP), que se definió como la suma de las puntuaciones de cada "tender Points" partido por el número de puntos sensibles a la presión, fue  $2.10 \pm 0.55$ , rango entre 1,22 y 3,22, en los pacientes con fibromialgia y de  $0.44 \pm 0.55$  (rango entre 0 y 1,5) en los controles ( $P \leq 0.0001$ ). En los pacientes los puntos sensibles a la presión cuya exploración desencadenó mayor dolor fueron: el pliegue glúteo

el pliegue glúteo ( $2.41 \pm 1.05$ ), la grasa medial de la rodilla ( $2.41 \pm 0.95$ ), y el occipital ( $2.24 \pm 0.87$ ). Por contra, los puntos cuya exploración desencadenó menor dolor fueron la segunda costilla ( $1.93 \pm 0.86$ ) y supraespinoso ( $2.03 \pm 0.94$ ). La puntuación obtenida en cada Punto Sensible a la presión se expresa en la Tabla XIV.

*Tabla XIV. Exploración de los puntos sensibles a la presión*

	Izquierda		Derecha		Significación
	<i>X</i>	$\sigma$	<i>X</i>	$\sigma$	
<i>Occipital</i>	2,24	0,83	2,24	0,91	N.S.
<i>Cervical</i>	2,03	1,05	2,17	1,04	N.S.
<i>Trapezio</i>	2,17	1	2,21	0,94	N.S.
<i>Supraespinoso</i>	1,97	0,98	2,10	0,90	N.S.
<i>2ª Costilla</i>	1,83	0,85	2,03	0,87	N.S.
<i>Epicóndilo</i>	2,17	1,10	2,24	0,95	N.S.
<i>Pliegue Glúteo</i>	2,41	1,05	2,41	1,05	N.S.
<i>Trocánter</i>	2,10	1,11	2,14	1,06	N.S.
<i>Grasa Medial Rodilla</i>	2,38	0,94	2,45	0,95	N.S.
<b>Total</b>	2,14	0,60	2,22	0,54	N.S.

La exploración de los puntos controles en los pacientes con Fibromialgia mostró los siguientes resultados, número de puntos control positivos (NCP)  $1.05 \pm 1.56$  (rango entre 0 y 4). La puntuación de los puntos controles (PTC) entre los mismos fue de  $0.56 \pm 0.96$  (rango entre 0 y 2,56). La comparación de la exploración de los puntos controles entre los pacientes

y controles, fue significativa estadísticamente , tanto en el número de puntos control positivos ( $p \leq 0.001$ ), como en la puntuación de los de los puntos control ( $p \leq 0.001$ ).

## 2. ESCALAS ANALÓGICAS.

La graduación de la intensidad de los síntomas medidos mediante el uso de escalas analógicas visuales , se muestra en la Tabla. XV.

*Tabla XV. Escalas analógicas y Fibromialgia.*

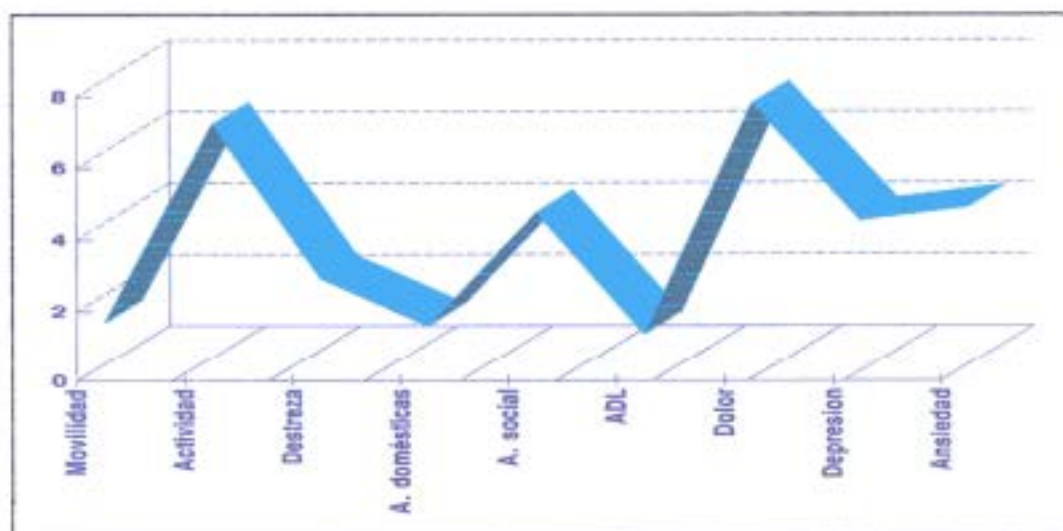
<i>Síntomas</i>	<i>X</i>	<i><math>\sigma</math></i>	<i>Rango</i>
<i>Cansancio</i>	7.53	2.51	2.50 - 9.60
<i>Descanso</i>	7.34	2.19	3.40 - 9.90
<i>Rigidez</i>	6.05	2.76	0 - 9.90
<i>Nerviosismo</i>	6.03	2.76	0 - 9.90
<i>Depresión</i>	5.01	3.03	0 - 9.90
<i>Dificultad trabajo</i>	5.90	2.59	0 - 9.30
<i>Dificultad tareas</i>	6.02	2.52	1 - 9.60

Todos los síntomas explorados obtuvieron una puntuación media superior a 5. Las mayores puntuaciones se alcanzaron en la intensidad del cansancio y en la ausencia de sueño reparador (7,53 y 7,34 respectivamente). La puntuación mas baja se obtuvo en los niveles de depresión que refería el paciente (5,01).



### 3. CALIDAD DE VIDA.

La calidad de vida de los pacientes con Fibromialgia valorada mediante el cuestionario Escala del Impacto de la Artritis (EMIA-AIMS) y el de valoración de Salud de Stanford (HAQ) de muestra en la Tabla. XVI y la Figura 31.



**Figura 31.** Dimensiones de la EMIA y Fibromialgia.

De las nueve dimensiones que componen la Escala de Impacto de la Artritis, las que presentaron mayores alteraciones son la escala de dolor con una puntuación de  $7.33 \pm 1.62$ , la actividad Física ( $6.74 \pm 1.85$ ), la ansiedad ( $4.44 \pm 1.16$ ), las actividades sociales ( $4.28 \pm 1.16$ ) y la escalas de depresión ( $4.07 \pm 1.21$ ). Las menos afectadas fueron las subescalas de actividades de la vida diaria ( $0.88 \pm 1.19$ ), actividades domésticas ( $1.11 \pm 0.99$ ) y la de movilidad ( $1.20 \pm 2.21$ ). (PSICEMIA)  $8.51 \pm 1.74$  (rango entre 4.29 y 11.78) y Función Dolor  $7.33 \pm 1.62$  (rango entre 3 y 10)

Las tres funciones principales de la Escala del Impacto de la Artritis (EMIA-AIMS) obtuvieron los siguientes resultados: Función Física (FISEMIA)  $12.38 \pm 6.16$  (rango entre 2 y

26.77), Función Psicológica (PSICEMIA)  $8.51 \pm 1.74$  (rango entre 4.29 y 11.78) y Función Dolor  $7.33 \pm 1.62$  (rango entre 3 y 10).

**Tabla XVI.** *Escala de Impacto de la artritis.*

<i>Dimensiones</i>	<i>X</i>	<i><math>\sigma</math></i>	<i>Rango</i>
<i>Movilidad</i>	1.20	2.31	0 - 8.75
<i>Actividad Física</i>	6.74	1.85	2 - 10
<i>Destreza</i>	2.44	2.17	0 - 8
<i>Actividades Domésticas</i>	1.11	0.99	0 - 3.08
<i>Actividad Social</i>	4.28	2.19	1 - 9
<i>Actividades de la vida diaria</i>	0.88	1.19	0 - 3.75
<i>Dolor</i>	7.33	1.62	3 - 10
<i>Depresión</i>	4.07	1.21	1.98 - 6.60
<i>Ansiedad</i>	4.44	1.16	0.66 - 6.60

La puntuación global obtenida en EMIA-AIMS fue de  $32.5 \pm 8.03$  (rango entre 19.06 y 47.40). En el Cuestionario de Salud de Stanford (HAQ) la media encontrada fue de  $0.57 \pm 0.43$  (rango entre 0 y 1.65).

#### **4. TEST PSICOLÓGICOS.**

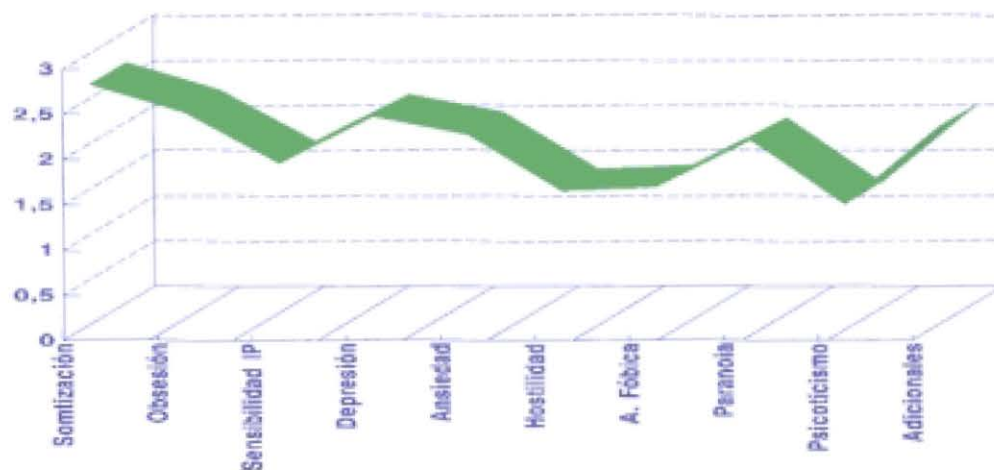


Figura 32. Escalas de SCL-90.

Tabla XVII. Escalas del SCL-90 y Fibromialgia.

Escala	$\bar{X}$	$\sigma$	Rango
Somatización	2.65	0.88	0 - 4.25
Obsesión	2.34	0.95	0 - 4.20
Sensibilidad	1.78	0.77	0 - 3.33
Depresión	2.30	0.86	0 - 4.23
Ansiedad	2.10	0.85	0 - 4.40
Hostilidad	1.48	0.57	0 - 2.83
Fobia	1.52	0.71	0 - 3.14
Paranoia	2.04	0.87	0 - 3.83
Psicoticismo	1.33	0.50	0 - 2.78
GSI	1.99	0.76	0 - 4

Las manifestaciones psicológicas se muestran en la tabla XVII y Figura 32. En la Tabla XVII se puede observar los niveles obtenidos en cada una de las escalas del SCL-90 modificado. Las puntuaciones mas elevadas son las halladas en las escalas de Somatización, Obsesión, depresión y paranoia. El índice de psicopatología de nuestra población fue de 1.99.

**Tabla XVIII: *Concentraciones plasmáticas de los aminoácidos.***

	<i>Fibromialgia (X±o)</i>	<i>Controles(X±o)</i>	<i>Significación (p ≤)</i>
<i>Aspártico</i>	1,90±0,92	2,01±0,59	0,689
<i>Glutámico</i>	15,02±7,11	18,62±7,30	0,082
<i>Hidroxiprolina</i>	6,66±4,92	6,91±2,46	0,782
<i>Serina</i>	88,65±19,61	101,3±18,46	0,021
<i>Asparagina</i>	65,48±16,23	76,26±21,60	0,054
<i>Glicina</i>	178,49±39,4	170,34±45,74	0,081
<i>Glutamina</i>	430,1±56,57	453,47±108,05	0,354
<i>Taurina</i>	51,5±14,48	56,57±26,19	0,403
<i>Histidina</i>	52,24±9,73	59,69±16,42	0,063
<i>Citrulina</i>	17,51±3,55	19,13±6,65	0,302
<i>Treonina</i>	105,27±55,97	104,52±55,4	0,902
<i>Alanina</i>	235,96±78,6	262±78,6	0,169

Las puntuaciones obtenidas de la medida de la Ansiedad-Rasgo mediante el STAI-R, fue de 35,40±9,25 (rango entre 20 y 51) y los niveles de depresión medidos mediante Beck Depression Inventory (BDI) de 16,44±8,65 (rango entre 4 y 30).



### 1.5. AMINOACIDOS.

Las concentraciones plasmáticas de los diferentes aminoácidos y sus cocientes de transporte se expresan en las tablas XVIII, XIX, XX y XXI y las figuras 33-37.

Tabla XIX. Concentraciones plasmáticas de aminoácidos.

	<i>Fibromialgia (X±σ)</i>	<i>Controles (X±σ)</i>	<i>Significación (P ≤)</i>
<i>Arginina</i>	96.51±20.71	96.69±25.74	0.979
<i>Prolina</i>	98.51±32.30	112.43±43.72	0.210
<i>Tirosina</i>	46±10.84	50.65±12.33	0.161
<i>Valina</i>	179.13±51.29	208.39±37.19	0.021
<i>Metionina</i>	18.93±4.69	20.47±5.63	0.296
<i>Isoleucina</i>	39.27±8.59	48.34±9.43	0.001
<i>Leucina</i>	62.96±14.49	74.39±15.01	0.008
<i>Fenilalanina</i>	40.43±7.65	47.43±8.65	0.004
<i>Triptófano</i>	47.72±11.37	64.52±14.4	0.000
<i>Ornitina</i>	44.93±11.48	51.91±14.37	0.065
<i>Lisina</i>	146.81±24.95	170.63±26.55	0.002

En la Tablas XVIII y XIX podemos observar las concentraciones de los diferentes aminoácidos en los pacientes con Fibromialgia y los controles sanos equiparables en edad y sexo

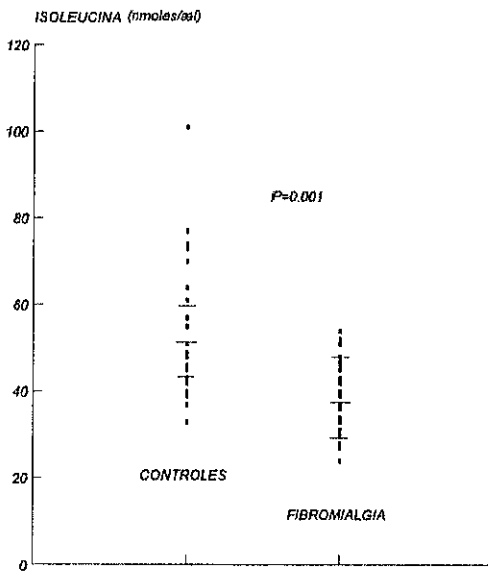


Figura 33. Niveles plasmáticos de Isoleucina

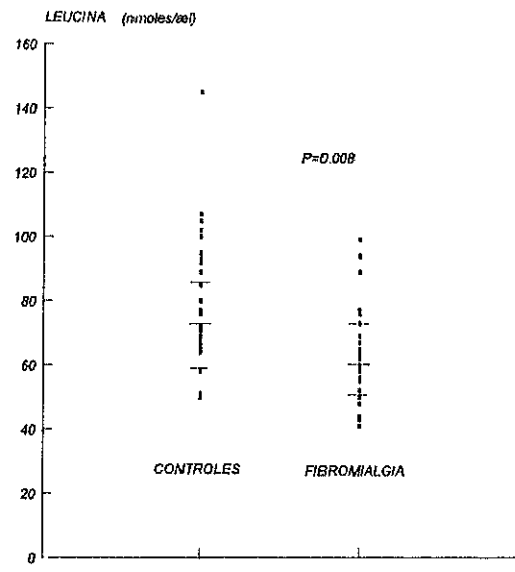


Figura 34. Niveles plasmáticos de Leucina.

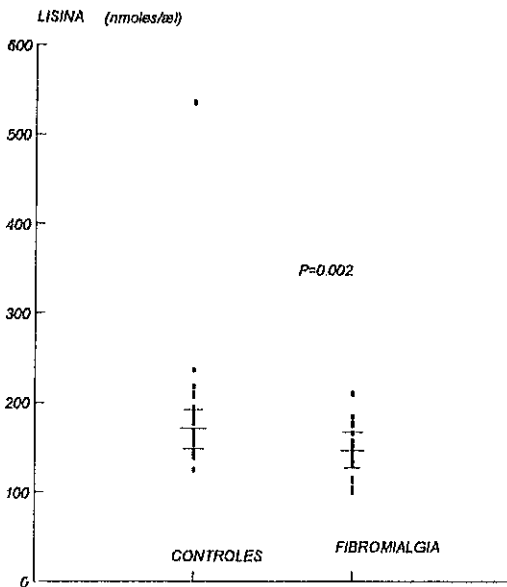


Figura 35. Niveles plasmáticos de lisina

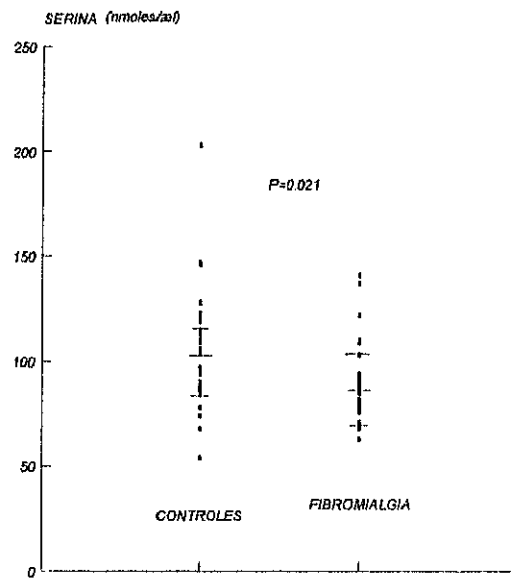


Figura 36. Niveles plasmáticos de Serina.

Se pudo observar la existencia de diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de 7 aminoácidos entre los pacientes con Fibromialgia y los controles. Los aminoácidos son: serina, valina, isoleucina, leucina, fenilalanina, triptófano y lisina. En otros 5, glutámico, asparagina, glicina, histidina y ornitina, en que las diferencias entre controles y fibromiálgicos fueron casi significativas.

Las concentraciones plasmáticas de 11 aminoácidos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes y los controles.

*Tabla XX. Diferencias de los diversos grupos de aminoácidos.*

Grupo	Controles	SFM	P
Ácidos	16,90±7,71	20,62±7,60	0,123
Básicos	326,13±61,46	294,44±42,57	0,049
Ámidas	529,73±127,20	495,58±67,24	0,253
Neutros grandes	515,21±83,38	434,48±92,89	0,002
Ramificados	331,13±58,45	281,37±71,58	0,008
Hidroxilados	205,82±61,52	193,93±57,50	0,002
Aromáticos	162,60±32,49	134,17±24,09	0,001
Esenciales	886,00±150,98	860,00±114,47	0,034
Arom/ramific.	0,4961±0,085	0,4919±0,093	0,848

En la tabla XX se pueden observar las diferencias encontradas entre pacientes y controles, agrupando los aminoácidos por familias. Destaca la existencia de diferencias estadísticamente significativas en: los grupos, básicos, hidroxilados, grandes neutros, ramificados, aromáticos y esenciales, aunque los básicos y los esenciales no cumplieron con los criterios estadísticos fijados. El cociente ramificados aromáticos no mostró diferencias entre los dos grupos estudiados.

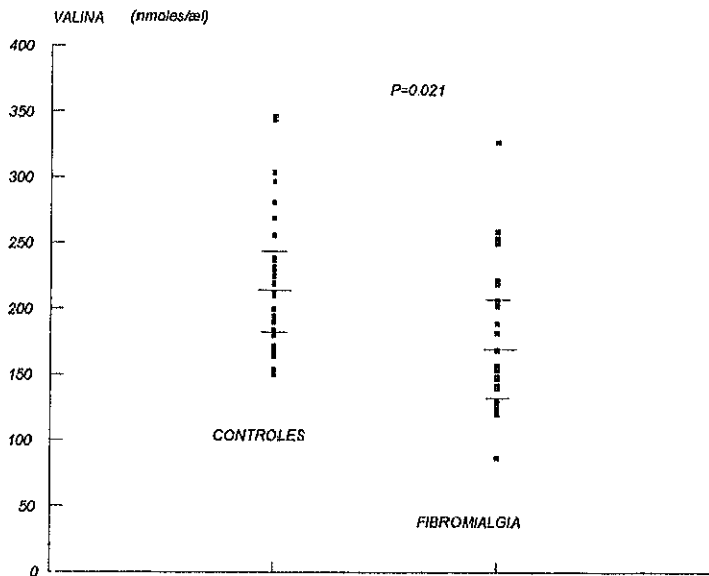


Figura 37. Niveles plasmáticos de Valina.

Los cocientes de transporte de los aminoácidos neutros, grandes no mostraron diferencias entre los controles y los fibromiálgicos., excepto en el cociente de transporte del triptófano que fue sensiblemente menor en los pacientes con fibromialgia que en los controles.

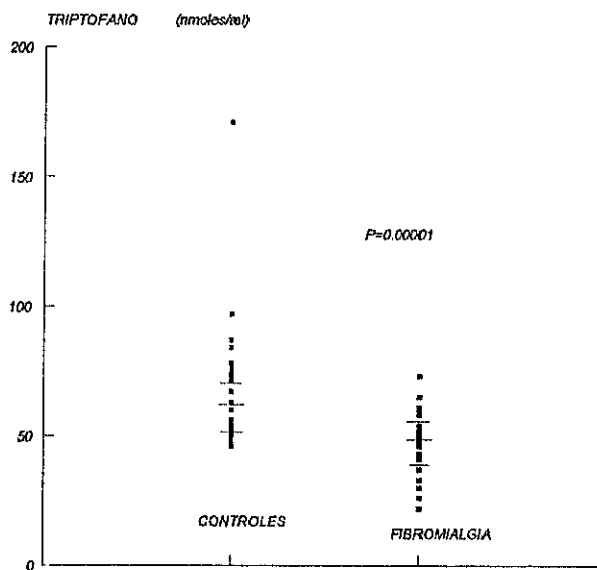


Figura 38. Niveles plasmáticos de Triptófano.

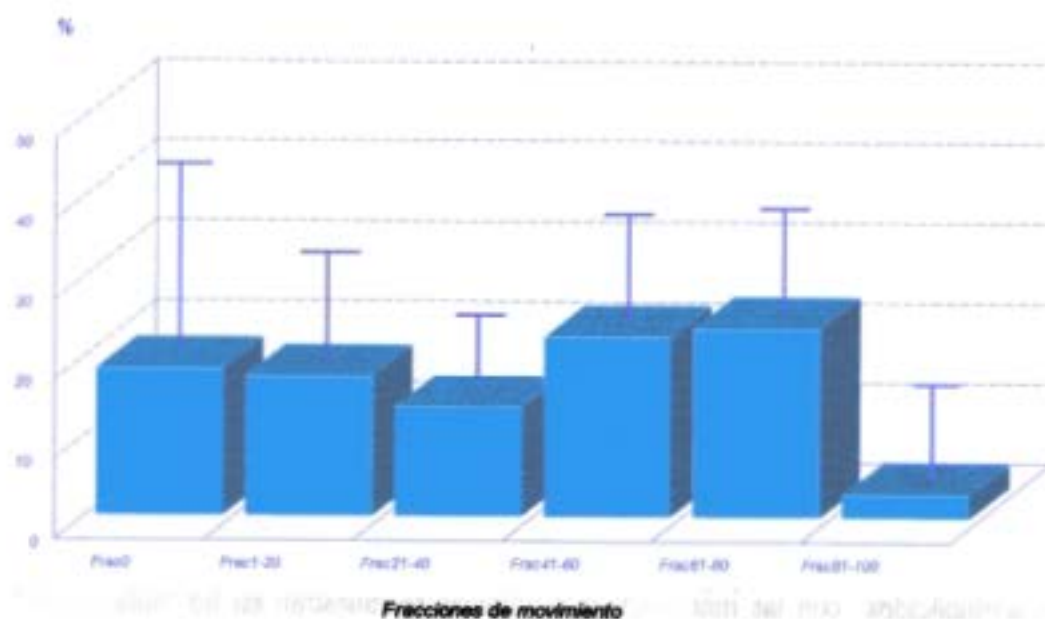


**Tabla XXI.** Cocientes de transporte de aminoácidos.

	<i>Fibromialgia (<math>\bar{X} \pm \sigma</math>)</i>	<i>Controles (<math>\bar{X} \pm \sigma</math>)</i>	<i>p</i> ≤
<i>RatioIle</i>	0.1038±0.011	0.099±0.011	0.212
<i>RatioLeu</i>	0.1689±0.016	0.1680±0.018	0.981
<i>RatioPhe</i>	0.1041±0.012	0.1022±0.014	0.611
<i>RatioTrp</i>	0.1257±0.020	0.1439±0.024	0.001
<i>RatioVal</i>	0.6966±0.115	0.6879±0.059	0.768
<i>RatioMet</i>	0.0413±0.011	0.0463±0.011	0.108
<i>RatioTyr</i>	0.1212±0.026	0.1092±0.019	0.057

RatioIle, RatioLeu, RatioPhe, RatioTrp, RatioVal, RatioMet, RatioTyr: Cocientes de transporte de Isoleucina, Leucina, Fenilalanina, Triptófano, Valina, Metionina y Tirosina, respectivamente

## 6. ESTUDIO ACTOMETRICO.



**Figura 41**

Los resultados de la monitorización de la actividad mediante el registro actográfico se expresa en la Tabla XXII y Figura 40.

Tabla XXII. Registro actográfico del sueño

	<i>X</i>	<i>σ</i>	<i>Rango</i>
<i>Tiempo en cama</i>	46.4 min	64.25 min	350.4-583.2 min
<i>Tiempo de latencia</i>	10.50 min.	39.99 min.	0-179
<i>Eficiencia</i>	75.81%	12.34%	41-89.4%
<i>Tiempo de inmovilidad</i>	61.72%	20.12%	40.6-58%

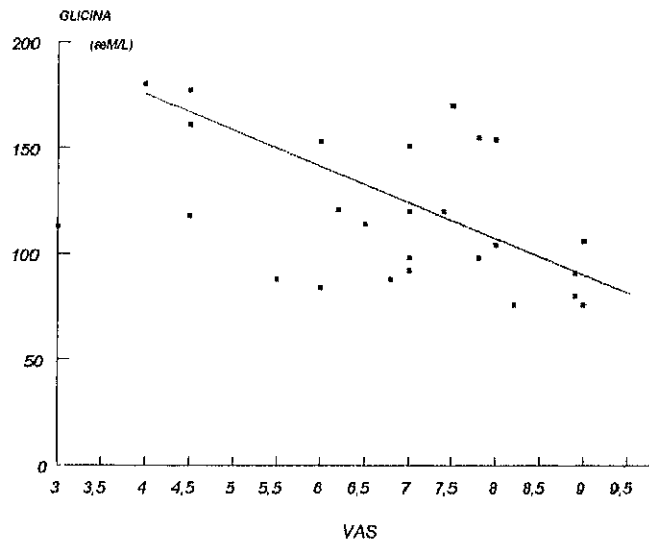
La monitorización de la actividad durante el día mostró que la intensidad media de los movimientos a lo largo de la mañana fue de  $45.84 \pm 9.19$  (rango entre 9.19 y 21.63), la media de la desviación por la mañana fue de  $22.67 \pm 4.23$  (rango entre 15.84 y 38.19). La intensidad durante la tarde y noche fueron respectivamente,  $40.85 \pm 11.14$  (rango entre 24.15 y 66.74) y  $33.13 \pm 11.40$  (rango entre 11.43 y 63.29). La distribución de la intensidad de movimientos mediante las fracciones por umbrales se expone en la Figura 36. Las fracciones mas frecuentes fueron las fracciones 20-40 y la 40-60.

La monitorización de la actividad durante el sueño se expone en la Tabla XXII.

## II. CORRELACIONES.

### 2.1. AMINOACIDOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las correlaciones entre las concentraciones séricas y los cocientes de transporte de los diferentes aminoácidos con las manifestaciones clínicas se muestran en las tablas XXIII y XXIV y la figura 41.



**Figura 41.** *Relación entre las concentraciones plasmáticas de Glicina y el dolor medido mediante una escala visual analógica.*

La intensidad del dolor medida a través de una escala visual analógica (VAS), se correlacionó de forma inversa con la concentración plasmática de glicina ( $r=-0.39$ ,  $p\leq 0.01$ ). El resto de los aminoácidos no se correlacionó con la intensidad del dolor.

La edad se correlacionó con las concentraciones de glutamina, ( $r= 0,33$ ), aunque con un nivel de significación mayor a  $P\leq 0.01$ .

En relación con los hallazgos exploratorios, podemos observar en las Tablas XXIII y XXIV que existen correlaciones débiles entre el número de puntos positivos (NPP) y los niveles plasmáticos de valina, metionina, leucina e isoleucina. Asimismo, existieron correlaciones débiles entre la puntuación total de los puntos sensibles a la presión (PTP) y los niveles de valina, metionina, leucina, isoleucina y fenilalanina. Aunque en la mayoría de los casos no reunían los criterios de significación elegidos.

Tabla XXIII. Correlaciones entre aminoácidos y variables clínicas.

Aminoácido	VAS	EDAD	NPP	PTP	NCP	PTC
Asp	0.23	0.11	0.04	0.01	0.01	0.09
Glu	0.26	0.26	-0.05	-0.12	-0.17	-0.18
Ohpro	-0.06	0.11	0.20	0.25	-0.11	-0.11
Ser	0.18	-0.18	-0.02	0.11	0.03	0.14
Asn	-0.15	0.26	-0.06	-0.04	-0.21	-0.22
Gly	<b>-0.39*</b>	0.09	0.10	0.06	-0.08	-0.04
Gln	-0.13	<b>0.33*</b>	-0.11	-0.14	-0.23	-0.16
Tau	-0.18	0.29	-0.08	-0.19	-0.26	-0.19
His	-0.16	0.28	-0.13	-0.16	-0.09	-0.03
Cit	-0.20	0.25	0.32	0.22	-0.28	-0.28
Thr	-0.21	0.17	-0.27	-0.30	0.02	0.20
Ala	-0.09	0.10	0.02	-0.01	<b>-0.32*</b>	<b>-0.36*</b>

\* p≤0.05 \*\* p≤0.01 \*\*\* p≤0.001

Aspártico (Asp), Glutámico (Glu), Hidroxiprolina (OHpro), Serina (Ser), Asparagina (Asn), Glicina (Gly) Glutamina (Gln), Taurina (Tau), Histidina (His), Citrulina (Cit), Treonina (Thr), Alanina (Ala); Intensidad de dolor (VAS). N ° de puntos positivos a la presión (NPP). Puntuación de los puntos sensibles a la presión (PTP) N° de puntos control positivos (NCP). Puntuación de los puntos control (PTC).

La exploración de los puntos controles se correlacionó entre el número de puntos de controles positivos (NCP) y los niveles plasmáticos de alanina ( $r=-0.32$ ), prolina ( $r=-0.34$ ), metionina ( $r=-0.42$ ), triptófano ( $r=-0.31$ ) y lisina ( $r=0.44$ ). La puntuación total de los puntos (PTC) controles con los mismos aminoácidos, excepto los niveles de prolina.

No existieron correlaciones entre las manifestaciones clínicas y los diferentes cocientes de transporte.

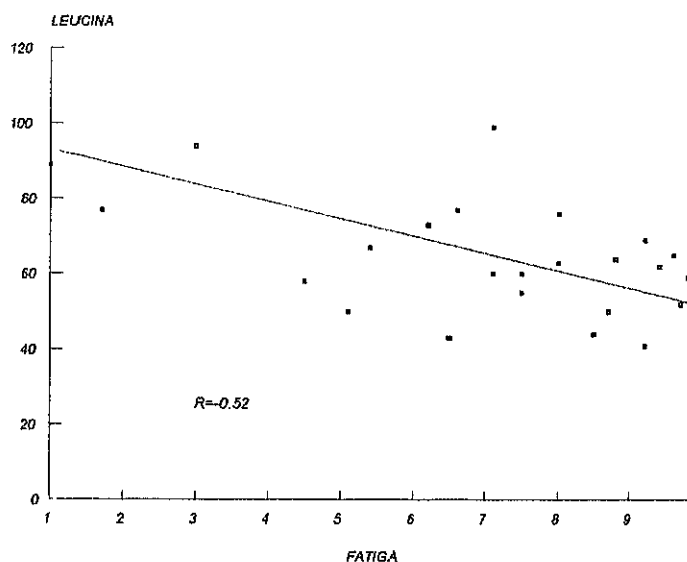
*Tabla XXIV Correlaciones entre aminoácidos y manifestaciones clínicas.*

	VAS	EDAD	NPP	PTP	NCP	PTC
<i>Arg</i>	-0.12	0.29	-0.23	<b>-0.31*</b>	-0.27	-0.26
<i>Prol</i>	-0.07	0.15	-0.28	0.24	<b>-0.34*</b>	<b>-0.36*</b>
<i>Tyr</i>	0.22	0.10	0.20	0.23	-0.01	-0.10
<i>Val</i>	0.10	-0.20	<b>0.44**</b>	<b>0.41**</b>	0.01	-0.08
<i>Met</i>	-0.02	-0.05	<b>0.47***</b>	<b>0.34*</b>	<b>0.42**</b>	-0.17
<i>Ile</i>	0.12	-0.20	0.31*	0.33*	-0.06	-0.13
<i>Leu</i>	-0.01	-0.08	<b>0.34*</b>	<b>0.32*</b>	-0.09	-0.15
<i>Phe</i>	0.28	-0.03	0.26	<b>0.31*</b>	-0.01	-0.14
<i>Trp</i>	0.07	0.06	0.24	0.16	<b>-0.31*</b>	<b>-0.44**</b>
<i>Orn</i>	-0.19	0.05	0.17	0.25	0.06	0.05
<i>Lis</i>	-0.20	0.25	0.008	-0.09	<b>-0.44**</b>	<b>-0.48***</b>

\*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$  \*\*\*  $p \leq 0.001$

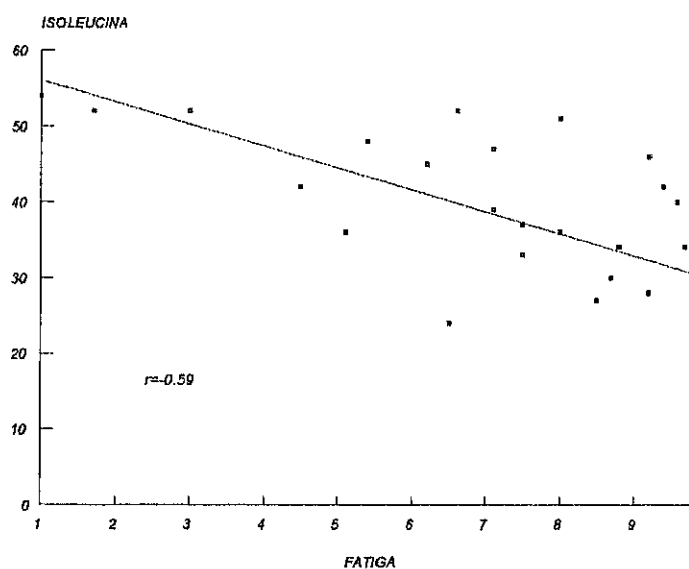
Arginina (Arg), Prolina (Prol), Tyrosina (Tyr), Valina (Val), Metionina (Met), Isoleucina (Ile), Leucina (Leu), Fenilalanina (Phe), Triptofano (Trp), Ornitina (Orn), Lisina (Lis), Fosfoerina (Pser) Intensidad del dolor (VAS). N° de puntos positivos a la presión (NPP). Puntuación de los puntos sensibles a la presión (PTP). N° de puntos control positivos (NCP). Puntuación de los puntos control (PTC).

## 2. AMINOACIDOS Y ESCALAS ANALÓGICAS



**Figura 43.** Correlación entre la Fatiga y los niveles de leucina.

Las correlaciones entre las diferentes concentraciones plasmáticas de los aminoácidos y la valoración de los síntomas clínicos mediante escalas analógicas se exponen en las Tablas XXV y XXVI y las figuras 42 y 43.



**Figura 42.** Correlación entre la Fatiga y la concentración de isoleucina.



*Tabla XXV. Correlaciones entre escalas analógicas y aminoácidos.*

	<i>Fatiga</i>	<i>Sueño</i>	<i>Rigidez</i>	<i>Nervios</i>	<i>Depresión</i>	<i>Trabajo</i>	<i>Tareas</i>
<i>Asp</i>	-0.03	-0.19	-0.31*	-0.19	-0.17	-0.09	0.11
<i>Glu</i>	-0.30	-0.33*	-0.20	-0.22	<b>-0.39*</b>	<b>-0.34*</b>	-0.09
<i>Ohpro</i>	0.13	0.19	0.30	0.23	0.19	0.06	<b>0.32*</b>
<i>Ser</i>	0.16	<b>0.36*</b>	<b>0.42*</b>	<b>0.40*</b>	<b>0.32*</b>	0.28	<b>0.38*</b>
<i>Asn</i>	-0.11	0.11	0.22	0.19	<b>0.41*</b>	0.05	0.01
<i>Gly</i>	0.20	0.25	0.23	0.30	<b>0.31*</b>	<b>0.35*</b>	0.12
<i>Gln</i>	-0.03	0.37	-0.00	0.13	0.00	0.16	0.06
<i>Tau</i>	0.18	0.01	-0.13	0.04	0.14	-0.04	-0.09
<i>His</i>	0.05	0.14	0.09	0.09	-0.20	0.06	-0.02
<i>Cit</i>	<b>-0.34*</b>	-0.05	<b>-0.44*</b>	-0.08	-0.08	-0.07	-0.16
<i>Thr</i>	0.03	0.03	0.19	0.09	-0.19	0.12	0.03
<i>Ala</i>	<b>-0.36*</b>	0.20	-0.09	-0.15	<b>-0.41</b>	-0.24	<b>-0.34*</b>

p≤0.05 \*\* p≤0.01 \*\*\* p≤0.001

Aspártico (Asp), Glutámico (Glu), Hidroxiprolina (OHpro), Serina (Ser), Asparagina (Asn), Glicina (Gly), Glutamina (Gln), Taurina (Tau), Histidina (His), Citrulina (Cit), Treonina (Thr), Alanina (Ala). Fatiga, sueño, rigidez, nervios, depresión, Trabajo y tareas : Exploración de la fatiga, sueño reparador, rigidez, ansiedad, depresión, dificultades para el trabajo y para las tareas caseras, mediante escalas visuales analógicas.

*Tabla XXVI Correlaciones entre escalas analógicas y aminoácidos*

	<i>Fatiga</i>	<i>Sueño</i>	<i>Rigidez</i>	<i>Nervios</i>	<i>Depresión</i>	<i>Trabajo</i>	<i>Tareas</i>
<i>Arg</i>	0.22	<b>0.32*</b>	<b>0.34*</b>	<b>0.34*</b>	0.22	0.21	-0.16
<i>Prol</i>	-0.30	-0.12	0.13	0.07	-0.15	-0.09	-0.01
<i>Tyr</i>	-0.24	-0.20	-0.05	-0.18	<b>-0.32*</b>	-0.12	-0.21
<i>Val</i>	<b>-0.52***</b>	<b>-0.46**</b>	-0.21	-0.21	<b>-0.34*</b>	<b>-0.35*</b>	<b>-0.38*</b>
<i>Met</i>	-0.12	-0.10	-0.12	-0.26	-0.05	-0.18	-0.03
<i>Ile</i>	<b>-0.59***</b>	<b>-0.51***</b>	-0.15	-0.23	-0.29	<b>-0.43**</b>	-0.33
<i>Leu</i>	<b>-0.52***</b>	<b>-0.39*</b>	-0.14	-0.18	-0.22	<b>-0.40*</b>	-0.28
<i>Phe</i>	-0.41*	-0.17	0.00	0.03	-0.20	<b>-0.49***</b>	-0.10
<i>Trp</i>	-0.34*	-0.15	0.04	-0.03	0.01	<b>-0.43**</b>	-0.15
<i>Orn</i>	-0.12	-0.05	0.17	0.02	-0.11	0.05	<b>0.35*</b>
<i>Lis</i>	-0.10	0.22	0.05	0.07	-0.14	-0.11	-0.03

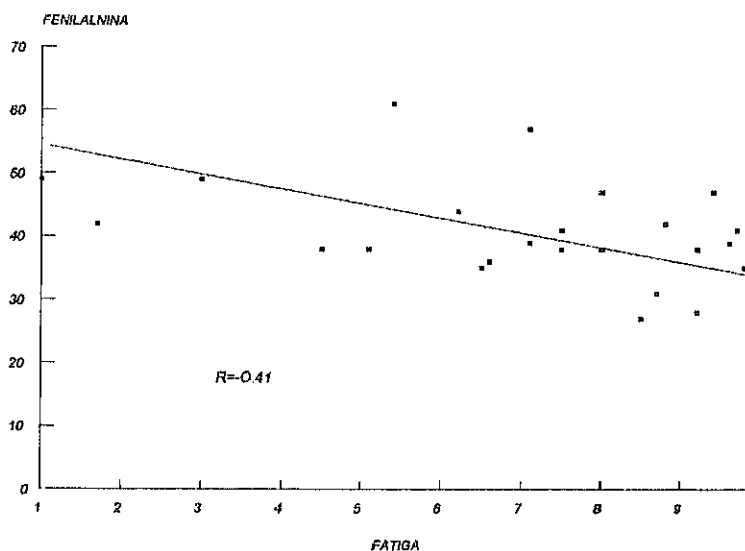
\* p≤0.05 \*\* p≤0.01 \*\*\* p≤0.001

Arginina (Arg), Prolina (Prol), Tyrosina (Tyr), Valina (Val), Metionina (Met), Isoleucina (Ile), Leucina (Leu), Fenilalanina (Phe), Triptofano (Trp), Ornitina (Orn), Lisina (Lis), Fatiga, sueño, rigidez, nervios, depresión, Trabajo y tareas : Exploración de la fatiga, sueño reparador, rigidez, ansiedad, depresión, dificultades para el trabajo y para las tareas caseras, mediante escalas visuales analógicas.

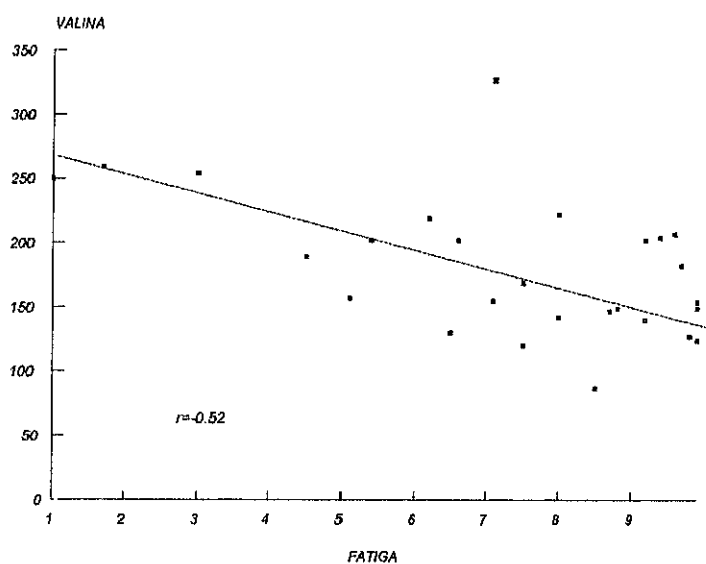
### 3. AMINOACIDOS Y CALIDAD DE VIDA.

Las relaciones entre las concentraciones séricas de los aminoácidos y las variables de calidad de vida se exponen en las TablasXXVII y XXVIII.





*Figura 44. Correlación entre Fatiga y concentraciones de Fenilalanina.*



*Figura 45. Correlación entre los niveles de valina y Fatiga.*

Tabla XXVII. Aminoácidos y calidad de vida.

	<i>Movilidad</i>	<i>Actividad</i>	<i>Fisemia</i>	<i>Psicemia</i>	<i>Emia</i>	<i>EIA</i>	<i>HAQ</i>
<i>Asp</i>	-0.06	-0.25	-0.14	-0.22	-0.17	-0.10	-0.08
<i>Glu</i>	0.04	-0.17	-0.04	<b>-0.40*</b>	-0.10	-0.15	-0.04
<i>Ohpro</i>	0.04	-0.23	-0.18	-0.15	-0.28	-0.15	-0.26
<i>Ser</i>	-0.21	-0.18	0.13	0.05	0.08	<b>-0.40*</b>	0.03
<i>Asn</i>	-0.18	-0.05	-0.03	-0.17	-0.03	-0.14	0.11
<i>Gly</i>	-0.20	0.09	-0.19	-0.27	-0.00	-0.24	0.03
<i>Gln</i>	-0.08	-0.25	-0.13	0.17	-0.10	-0.32	-0.17
<i>Tau</i>	-0.16	-0.06	-0.05	-0.06	-0.02	-0.08	0.10
<i>His</i>	-0.00	0.11	-0.19	-0.17	-0.21	-0.22	<b>-0.37*</b>
<i>Cit</i>	-0.11	0.03	0.07	-0.14	0.16	-0.16	0.13
<i>Thr</i>	-0.08	-0.10	-0.22	0.06	-0.20	-0.07	<b>0.43*</b>
<i>Ala</i>	-0.19	-0.10	0.06	0.20	0.10	-0.12	0.13

\*p<0.05 \*\* p<0.01 \*\*\* p<0.001

Aspártico (Asp), Glutámico (Glu), Hidroxiprolina (OHpro), Serina (Ser), Asparagina (Asn), Glicina (Gly), Glutamina (Gln), Taurina (Tau), Histidina (His), Citrulina (Cit), Treonina (Thr), Alanina (Ala). Movilidad, actividad, Fisemia, Psicemia, EMIA: Escalas de movilidad y actividad, Funciones Física y Psicológica y valoración global de la EMIA, respectivamente. EIA. Escala de impacto HAQ. Cuestionario de Salud de Stanford

*Tabla XXVIII. Aminoácidos y calidad de vida*

	<i>Movilidad</i>	<i>Actividad</i>	<i>Fisemia</i>	<i>Psicemia</i>	<i>EMIA</i>	<i>EIA</i>	<i>HAQ</i>
<i>Arg</i>	-0.09	0.05	0.08	-0.09	0.01	0.10	-0.10
<i>Prol</i>	-0.05	-0.23	-0.11	-0.16	0.00	-0.19	-0.03
<i>Tyr</i>	-0.08	-0.11	0.25	-0.23	-0.20	-0.02	-0.18
<i>Val</i>	0.09	-0.22	-0.18	-0.14	-0.17	-0.02	0.30
<i>Met</i>	-0.18	-0.05	<b>-0.34*</b>	-0.12	-0.16	-0.10	<b>-0.34*</b>
<i>Ile</i>	-0.09	<b>-0.33*</b>	-0.13	0.24	-0.17	0.10	-0.22
<i>Leu</i>	0.09	-0.29	-0.19	-0.07	-0.15	-0.07	-0.19
<i>Phe</i>	-0.09	-0.02	-0.14	-0.16	-0.15	-0.14	<b>-0.31*</b>
<i>Trp</i>	-0.18	-0.00	-0.23	-0.01	-0.25	0.23	<b>-0.41*</b>
<i>Orn</i>	-0.03	-0.02	-0.20	-0.03	-0.27	-0.07	<b>-0.39*</b>
<i>Lis</i>	-0.19	-0.08	-0.19	-0.15	-0.02	-0.24	-0.17

\* p≤0.05 \*\* p≤0.01 \*\*\* p≤0.001

Arginina (Arg), Prolina (Prol), Tyrosina (Tyr), Valina (Val), Metionina (Met), Isoleucina (Ile), Leucina (Leu), Fenilalanina (Phe), Triptofano (Trp), Ornitina (Orn), Lisina (Lis), Fosfoerina (Pser). Movilidad, actividad, Fisemia, Psicemia, EMIA: Escalas de movilidad y actividad, Funciones Física y Psicológica y valoración global de la EMIA, respectivamente. EIA Escala de Impacto HAQ. Cuestionario de Salud de Stanford

## 2.4. AMINOACIDOS Y MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS.

Las correlaciones entre las variables psicológicas y las concentraciones séricas de los diferentes aminoácidos se muestran en las Tablas XXIX , XXX, XXXI y XXXII.

Tabla XXIX. Aminoácidos y manifestaciones psicológicas.

Aminoácido	BDI	STAI-R	Somatiza	Obsesión	Sensib.	Depresión
Asp	0.07	<b>-0.38*</b>	-0.17	-0.02	-0.08	<b>-0.32*</b>
Glu	-0.08	-0.15	<b>-0.32*</b>	-0.27	-0.28	<b>-0.36*</b>
Ohp	-0.22	-0.15	-0.18	<b>-0.34*</b>	<b>-0.41*</b>	-0.11
Ser	0.02	0.11	-0.02	0.21	0.28	-0.01
Asn	-0.01	-0.19	-0.01	-0.05	0.00	-0.16
Gly	-0.04	-0.12	-0.08	-0.07	0.27	-0.00
Gln	-0.07	-0.11	-0.18	-0.01	-0.10	-0.29
Tau	0.37*	0.36*	-0.13	0.12	-0.09	-0.03
His	0.01	-0.26	-0.09	-0.05	-0.13	-0.23
Cit	-0.01	-0.12	-0.03	-0.04	-0.15	-0.12
Thr	-0.06	<b>-0.35*</b>	-0.30	<b>-0.37*</b>	<b>-0.33*</b>	-0.20
Ala	0.14	<b>-0.34*</b>	0.07	0.28	<b>-0.41*</b>	-0.20

\*  $p \leq 0.05$   $p \leq 0.01$  \*\*\*  $P \leq 0.001$

Aspártico (Asp), Glutámico (Glu), Hidroxiprolina (OHpro), Serina (Ser), Asparagina (Asn), Glicina (Gly), Glutamina (Gln), Taurina (Tau), Histidina (His), Citrulina (Cit), Treonina (Thr), Alanina (Ala) BDI: Escala de depresión de Beck. STAI-R: Escala de Ansiedad-Rasgo de Spielberger. Somatiza., Obsesión, Sensib., Depresión: Escalas de somatización, Obsesión, Sensibilidad interpersonal y depresión del SCL-90

*Tabla XXX. Manifestaciones psicológicas y aminoácidos (2)*

	<i>BDI</i>	<i>STAI-R</i>	<i>Somatiza.</i>	<i>Obsesión</i>	<i>Sensib.</i>	<i>Depresión</i>
<i>Arg</i>	-0.12	-0.31	-0.02	-0.04	-0.07	-0.10
<i>Prol</i>	-0.04	-0.05	-0.13	-0.25	-0.13	-0.17
<i>Tyr</i>	-0.17	-0.22	-0.13	-0.21	-0.22	-0.17
<i>Val</i>	<b>-0.37*</b>	-0.08	<b>-0.31*</b>	<b>-0.38*</b>	<b>-0.35*</b>	-0.21
<i>Met</i>	-0.17	0.00	-0.12	<b>-0.32*</b>	-0.23	-0.10
<i>Ile</i>	0.00	-0.06	0.12	-0.20	-0.15	-0.12
<i>Leu</i>	-0.14	-0.02	<b>-0.34*</b>	<b>-0.37*</b>	<b>-0.31*</b>	-0.25
<i>Phe</i>	-0.06	-0.03	-0.08	<b>-0.36*</b>	<b>-0.33*</b>	-0.30
<i>Trp</i>	-0.07	-0.05	-0.18	<b>-0.52***</b>	<b>-0.33*</b>	-0.20
<i>Orn</i>	-0.15	-0.21	-0.11	<b>-0.41*</b>	-0.27	<b>-0.32*</b>
<i>Lis</i>	-0.10	-0.13	-0.03	0.01	-0.01	-0.04

\*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$  \*\*\*  $p \leq 0.001$

Arginina (Arg), Prolina (Prol), Tyrosina (Tyr), Valina (Val), Metionina (Met), Isoleucina (Ile), Leucina (Leu), Fenilalanina (Phe), Triptofano (Trp), Ornitina (Orn), Lisina (Lis), Fosfoserina (Pser). BDI: Escala de depresión de Beck. STAI-R: Escala de Ansiedad-Rasgo de Spielberger. Somatiza., Obsesión, Sensib., Depresión: Escalas de somatización, Obsesión, Sensibilidad interpersonal y depresión del SCL-90.



Tabla XXXI. Manifestaciones psicológicas y aminoácidos (3).

Aminoácido	Ansiedad	Hostili	Fobia	Paranoia	Psicot.	Adiciona	GSI
Asp	-0.04	-0.05	-0.11	-0.03	-0.14	-0.06	-0.05
Glu	-0.24	-0.29	<b>-0.44**</b>	<b>-0.38*</b>	<b>-0.32*</b>	-0.23	<b>-0.40*</b>
Ohp	-0.24	-0.29	-0.08	-0.22	-0.14	-0.08	-0.29
Ser	0.03	0.09	-0.13	0.14	0.09	-0.16	0.15
Asn	0.07	0.04	-0.22	0.14	-0.02	-0.16	-0.04
Gly	-0.03	0.02	-0.00	-0.20	-0.05	-0.11	-0.04
Gln	-0.14	-0.23	-0.28	0.09	-0.11	-0.25	-0.16
Tau	-0.12	-0.20	-0.03	-0.08	-0.02	-0.15	-0.07
His	-0.10	<b>-0.31*</b>	-0.27	-0.09	-0.02	-0.16	-0.10
Cit	-0.09	-0.06	-0.16	-0.03	-0.05	-0.04	-0.13
Thr	-0.06	-0.18	-0.06	-0.04	-0.12	-0.31	-0.20
Ala	0.00	-0.19	-0.15	-0.28	-0.09	-0.14	<b>-0.33*</b>

\* p≤0.05 \*\* p≤0.01 \*\*\* p≤0.001

Aspártico (Asp), Glutámico (Glu), Hidroxiprolina (OHpro), Serina (Ser), Asparagina (Asn), Glicina (Gly), Glutamina (Gln), Taurina (Tau), Histidina (His), Citrulina (Cit), Treonina (Thr), Alanina (Ala) Ansiedad, hostili., Fobia, Paranoia, Psicot., Adiciona., GSI: Escalas de Ansiedad, Hostilidad, Ansiedad Fóbica, Paranoia, Psicoticismo, Síntomas adicionales e índice de Psicopatología del SCL-90

*Tabla XXXII. Manifestaciones psicológicas y aminoácidos (4).*

<i>Aminoácido</i>	<i>Ansiedad</i>	<i>Hostilid.</i>	<i>Fobia</i>	<i>Paranoia</i>	<i>Psicot.</i>	<i>Adicion</i>	<i>GSI</i>
<i>Arg</i>	-0.05	-0.10	-0.33*	-0.05	-0.06	-0.04	-0.01
<i>Prol</i>	-0.14	-0.03	-0.17	-0.19	-0.12	-0.21	-0.20
<i>Tyr</i>	-0.06	0.08	-0.29	-0.34*	-0.06	-0.08	-0.20
<i>Val</i>	-0.18	-0.08	-0.25	-0.34*	0.15	-0.29	-0.33*
<i>Met</i>	-0.04	-0.20	-0.14	-0.21	-0.19	-0.07	-0.27
<i>Ile</i>	-0.11	0.00	-0.21	-0.31	-0.03	-0.25	-0.25
<i>Leu</i>	-0.19	-0.09	-0.28	-0.45**	-0.22	-0.32	-0.37*
<i>Phe</i>	-0.04	-0.21	-0.06	-0.39*	-0.15	-0.16	-0.25
<i>Trp</i>	-0.25	0.21	0.01	-0.36*	-0.15	-0.16	-0.39*
<i>Orn</i>	-0.09	-0.05	-0.05	-0.13	-0.26	-0.14	-0.33*
<i>Lis</i>	0.09	-0.06	0.00	0.13	0.11	0.16	-0.04

\*  $p \leq 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\*  $p \leq 0.001$

Arginina (Arg), Prolina (Prol), Tirosina (Tyr), Valina (Val), Metionina (Met), Isoleucina (Ile), Leucina (Leu), Fenilalanina (Phe), Triptofano (Trp), Ornitina (Orn), Lisina (Lis), Fosfoserina (Pser). Ansiedad, hostili., Fobia, Paranoia, Psicot., Adiciona., GSI: Escalas de Ansiedad, Hostilidad, Ansiedad Fóbica, Paranoia, Psicoticismo, Síntomas adicionales e índice de Psicopatología del SCL-90.

## 2.5. AMINOACIDOS Y REGISTROS ACTOMETRICOS.

Tabla XXXIII. Monitorización del sueño y aminoácidos.

	<i>TTC</i>	<i>TLS</i>	<i>EFIC.</i>	<i>TIS</i>	<i>NI</i>	<i>Frac0-6</i>	<i>Frac7-14</i>	<i>Fra14-20</i>
<i>Asp</i>	<b>-0,36*</b>	0,00	0,08	-0,26	0,00	0,02	0,03	-0,08
<i>Glu</i>	<b>-0,41*</b>	-0,00	0,20	-0,39	0,18	-0,23	0,21	0,20
<i>Ohpro</i>	-0,21	0,11	-0,10	-0,17	0,01	0,09	0,07	0,10
<i>Ser</i>	-0,03	-0,35	0,15	-0,28	-0,19	-0,12	-0,18	-0,16
<i>Asn</i>	-0,14	-0,13	<b>-0,36*</b>	-0,05	0,30	-0,22	0,33	<b>0,36*</b>
<i>Gly</i>	0,18	-0,04	-0,15	0,05	0,16	0,10	-0,13	-0,14
<i>Gln</i>	-0,12	-0,11	-0,24	-0,18	0,30	-0,15	0,23	0,27
<i>Tau</i>	-0,08	0,01	<b>-0,37*</b>	-0,04	0,30	-0,12	<b>0,37*</b>	0,08
<i>His</i>	-0,06	-0,10	-0,26	-0,14	0,32	-0,02	0,22	0,26
<i>Cit</i>	-0,14	0,19	-0,32	-0,04	0,39	0,17	0,29	0,32
<i>Thr</i>	-0,20	-0,34	0,12	-0,05	0,17	-0,14	-0,16	-0,13
<i>Ala</i>	-0,13	0,27	-0,18	0,06	0,24	-0,05	0,17	0,18

\*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$  \*\*\*  $p \leq 0.001$

Aspártico (Asp), Glutámico (Glu), Hidroxiprolina (OHpro), Serina (Ser), Asparagina (Asn), Glicina (Gly), Glutamina (Gln), Taurina (Tau), Histidina (His), Citrulina (Cit), Treonina (Thr), Alanina (Ala).TTC Tiempo total en cama. TLS tiempo de latencia del sueño. EFIC Eficiencia del sueño. TIS Tiempo de inmovilidad. NI nº de interrupciones del sueño.Frac0-6 Fracción 0-6. Frac6-14. Fracción 6-14. Fra14-20 Fracción 14-20.

No se encontraron correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de los diferentes aminoácidos con los resultados de la monitorización de la actividad diurna expresada tanto en fracciones de la intensidad de movimientos que superan un determinado umbral como en las medias y desviaciones típicas de la actividad por la mañana, tarde y



noche. Las correlaciones entre la monitorización nocturna y las concentraciones séricas se expresan en la Tabla XXXIII y XXXIV.

*Tabla XXXIV. Monitorización del sueño y aminoácidos.*

<i>Aminoácido</i>	<i>TTC</i>	<i>TLS</i>	<i>EFIC</i>	<i>TIS</i>	<i>NI</i>	<i>Frac0-6</i>	<i>Frac7-14</i>	<i>Fra14-20</i>
<i>Prol</i>	0,05	-0,02	-0,31	-0,09	0,29	-0,21	0,27	0,30
<i>Tyr</i>	-0,13	-0,03	-0,09	-0,28	0,07	-0,05	0,09	0,10
<i>Val</i>	0,04	-0,09	0,19	0,07	-0,18	0,08	-0,18	-0,16
<i>Met</i>	-0,28	0,14	-0,11	-0,28	-0,03	0,13	-0,09	-0,10
<i>Ile</i>	-0,10	0,08	0,02	-0,26	-0,07	-0,31	0,09	0,05
<i>Leu</i>	-0,04	-0,01	0,07	-0,09	-0,08	0,09	0,04	-0,06
<i>Phe</i>	-0,07	0,13	0,12	-0,43	-0,24	0,14	-0,15	-0,14
<i>Trp</i>	0,00	0,20	-0,08	-0,22	-0,11	0,01	-0,07	-0,07
<i>Orn</i>	0,22	-0,35	0,26	0,18	-0,22	0,09	-0,28	-0,38
<i>Lis</i>	-0,07	-0,13	0,08	0,23	0,01	0,15	-0,07	0,11

\*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$  \*\*\*  $p \leq 0.001$

Arginina (Arg), Prolina (Prol), Tyrosina (Tyr), Valina (Val), Metionina (Met), Isoleucina (Ile), Leucina (Leu), Fenilalanina (Phe), Triptofano (Trp), Ornitina (Orn), Lisina (Lis), Fosfoserina (Pser).TTC Tiempo total en cama. TLS tiempo de latencia del sueño. EFIC Eficiencia del sueño. TIS Tiempo de inmovilidad. NI nº de interrupciones del sueño.Frac0-6 Fracción 0-6. Frac6-14. Fracción 6-14. Fra14-20 Fracción 14-20.

Las correlaciones que encontramos presentaron un nivel de significación superior al elegido para evitar los errores  $\alpha$ . Así hallamos relaciones entre el cociente de transporte de la metionina y de la fenilalanina con el cansancio ( $r=0.36$  y  $0.45$ , respectivamente) y la calidad del sueño ( $r=0.53$  y  $0.46$ ). Los cocientes de transporte de los aminoácidos ramificados se

correlacionaron negativamente con la puntuación obtenida en el BDI ( $r=-0.32$ ,  $-0.34$  y  $-0.39$  para los cocientes de la leucina, isoleucina y valina respectivamente).

### III. ANALISIS FACTORIAL

Tabla XXXV. Matriz de correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de aminoácidos

	ASP	GLU	SER	ASN	GLY	GLN	HIS
ASP	1.00						
GLU	.492	1.00					
SER	-.360	-.291	1.00				
ASN	-.418	-.142	.463	1.00			
GLY	-.280	-.407	.535	.363	1.00		
GLN	-.007	.199	.335	.603	.161	1.00	
HIS	-.270	.077	.225	.565	.036	.749	1.00
THR	-.327	.099	-.057	.333	-.168	.414	.559
ALA	-.125	.391	-.270	.196	-.223	.392	.418
ARG	-.568	-.061	.430	.576	.219	.542	.609
PRO	-.168	.291	.269	.502	.086	.488	.418
TYR	-.063	.432	-.046	.347	-.251	.309	.478
VAL	.048	.343	-.152	-.262	-.311	-.273	-.234
MET	-.130	.086	.1262	.356	.087	.098	-.083
ILE	.007	.413	-.042	-.036	-.236	.060	-.053
LEU	.072	.497	-.078	-.069	-.203	.077	-.002
PHE	-.050	.260	-.046	.036	-.331	-.114	-.132
TRP	-.173	.193	-.056	.236	-.128	-.080	-.215
LYS	-.256	-.051	-.064	.143	-.114	.219	.339

El análisis factorial mediante componentes principales de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos en los pacientes con Síndrome Fibromiálgico mostró que el grado de intercorrelaciones analizado mediante el determinante de la matriz de correlaciones fue 0.0000 y un test de esfericidad de Barlett de 400.37, con un nivel de significación de 0.0001

*Tabla XXXVI. Matriz de correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de aminoácidos*

	<i>THR</i>	<i>ALA</i>	<i>ARG</i>	<i>PRO</i>	<i>TYR</i>	<i>VAL</i>	<i>MET</i>
<i>THR</i>	1.00						
<i>ALA</i>	.530	1.00					
<i>ARG</i>	.444	.287	1.00				
<i>PRO</i>	.226	.622	.363	1.00			
<i>TYR</i>	.241	.551	.237	.554	1.00		
<i>VAL</i>	-.194	.386	-.229	.356	.466	1.00	
<i>MET</i>	-.106	.426	.080	.488	.323	.466	1.00
<i>ILE</i>	-.088	.453	-.037	.545	.440	.769	.393
<i>LEU</i>	-.112	.500	-.110	.533	.579	.874	.560
<i>PHE</i>	-.152	.416	-.197	.492	.446	.672	.625
<i>TRP</i>	-.203	.366	-.017	.528	.301	.482	.710
<i>LYS</i>	.508	.548	.272	.360	.104	.195	.219

Para valorar el índice de adecuación muestral se uso el test de Kaiser-Meyer-Olkin, siendo el resultado de 0.42226.

Los coeficientes MSA fueron bajos en la diagonal de la antiimagen de la matriz de correlaciones.

Los coeficientes de corelación parcial, fueron 6 elementos de la diagonal (1,6 %) en la diagonal de la matriz mayores 0.09.

Los factores extraídos para el análisis factorial se exponen en la Tabla XXXVIII.

**Tabla XXXVII.** Matriz de correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de aminoácidos

	<i>I LE</i>	<i>LEU</i>	<i>PHE</i>	<i>TRP</i>	<i>LYS</i>
<i>I LE</i>	1.00				
<i>LEU</i>	.861	1.00			
<i>PHE</i>	.628	.684	1.00		
<i>TRP</i>	.485	.498	.757	1.00	
<i>LYS</i>	.181	.171	.110	-.007	1.00

**Tablas XXXVIII.** Factores extraídos para el análisis factorial.

<i>FACTOR</i>	<i>Valores propios</i>	<i>% de Variabilidad</i>	<i>% Acumulado</i>
1	5.94696	29,7	29,7
2	4.60509	23	52.8
3	2.54873	12,7	65,5
4	1.70501	8,5	74
5	0.74324	4,7	78,7

Las fórmulas de los diferentes cocientes fueron los siguientes:

**Factor 1:** 0.876 leucina+0.819 isoleucina+.873 fenilalanina+0.847 valina+0.816 triptófano+0.639 prolina+0.548 tirosina-+0.656 alanina+0.487 glutámico-0.278 glicina.

**Factor 2** :-0.294 valina+0.525 prolina+0.307 tirosina+0.262 treonina+0.268 alanina+0.882 asparagina+0.839 histidina+0.808 glutamina+0.727 arginina+0.707 fosfoserina+0.566 serina+0.455 glicina-0.435 aspártico+0.312 ornitina+0.424 lisina.

**Factor 3:** -0.330 triptófano-0.323 citrulina+0.270 tirosina+0.563 treonina+0.408 histidina+0.289 glutamina+0.331fosfoserina-0.439 serinna+0.603 glutámico+0.599 aspártico-0.474 glicin+0.403 ornitina-0.293 metionina.

**Factor 4 :** -0.268 valina+0.348 triptófano+0.499 citrulina+0.262 asparagina+0.288 glitamina+0.250 fosfoserina+0.418 aspártico-0.776 ornitina+0.623 taurina-0.425 lisina.

**Factor 5:** 0.400 valina-0.395 alanina-0.323 arginina+0.279 hidroxiprolina+0.406 serina+0.309 aspártico+0.362 glicina+0.291 ornitina-0.749 metionina.

**Factor 6:** 0.351 tirosina+0.268 arginina+0.327 serina+0.343 glutamina-0.584 lisina.



---

**V. COMENTARIOS**

---





La importancia del Síndrome Fibromiálgico no viene determinada sólo por la frecuencia, sino por los sufrimientos que genera en los pacientes y los altos costes sociosanitarios que ocasiona. Como ya reseñamos anteriormente, aproximadamente entre el 1 y el 3% de la población mayor de 18 años sufre la enfermedad<sup>4,6</sup>. Estos pacientes originan entre el 2 y el 6% de las consultas de medicina general y entre el 12 y 20% de las consultas de Reumatología en los países más avanzados<sup>4</sup>.

La Fibromialgia, o mejor el Síndrome Fibromiálgico, es una entidad clínica conocida desde tiempo inmemorial con diferentes nombres, aunque no ha tenido unos criterios diagnósticos hasta fecha reciente. Una serie de acontecimientos han hecho que los estudios sobre el síndrome que nos ocupa hayan sido muy complicados.

El primer lugar, un hecho que ha dificultado los estudios es que durante gran parte de este Siglo se ha confundido al síndrome Fibromiálgico con el Reumatismo Psicógeno, incluso actualmente se sigue equiparando por una parte de la profesión médica, etiquetándose las molestias como de origen funcional, al no existir alteraciones en las pruebas radiológicas o de laboratorio normalmente utilizadas.

Otro escollo para su estudio, lo constituye el hecho que la Fibromialgia no parece ser una enfermedad única, sino que existen dentro del Síndrome Fibromiálgico muchas "Fibromialgias", representando "estas" la vía final de muchas enfermedades. Este acontecimiento hace que los estudios para tratar de determinar los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad sean difíciles y complicados, ya que el Síndrome no parece responder a una sola causa.

En tercer lugar, otro factor que dificulta los estudios es el modelo de enfermedad al que responde el Síndrome Fibromiálgico. En biología, y especialmente en Medicina estamos

acostumbrados a manejar el modelo "médico" o "biológico" de enfermedad en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, el modelo al que mejor parece responder el Síndrome Fibromiálgico es el modelo "bio-psico-social", en el cual la enfermedad es el resultado de la interacción de múltiples causas. Los principales conceptos manejados en el modelo "bio-psico-social", se muestran en la tabla XXXIX. Generalmente, en la práctica clínica, no sabemos como identificar o medir los parámetros no médicos, (incluso si tenemos tiempo), siendo difícil de encontrar el papel que juegan en la enfermedad de cada paciente, y por lo tanto, poder ofertarles alguna solución cuando los factores no médicos se expresan como manifestaciones físicas.

**Tabla XXXIX.** *Factores que intervienen en el modelo "BIO-PSICO-SOCIAL" de enfermedad.*

---

<i>Genéticos</i>	<i>Sociedad</i>
<i>Actividad social</i>	<i>Estatus Financiero</i>
<i>Estatus psicológico</i>	<i>Habilidades sociales</i>
<i>Trabajo</i>	<i>Dolor y sensibilización</i>
<i>Familia</i>	<i>Otras enfermedades reumáticas</i>

---

Por último, un factor formal pero no por ello menos importante, es la inexistencia hasta hace poco de unos criterios uniformemente aceptados para el diagnóstico de la Fibromialgia. Este hecho obstaculizaba el avance en los conocimientos del síndrome, al hacer difíciles las comparaciones entre los estudios, al no existir homogeneidad en las muestras de los pacientes estudiados.

Como podemos ver todos estos hechos hacen especialmente difíciles los estudios etiopatogénicos, con este trabajo tratamos de avanzar un pequeño paso en el conocimiento de la enfermedad, tratando de controlar las tres dimensiones de la misma, biológica, psicológica y social, en un aspecto parcelar de aquella. Para ello, evaluamos sus posibles interacciones a nivel de las concentraciones séricas de los diferentes aminoácidos y sus cocientes de transporte, correlacionándoles con las variables clínicas y psicológicas .

## **1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.**

### ***1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.***

En relación con las **características demográficas** de nuestra muestra, observamos que no difieren de manera importante de otras muestras publicadas. La enfermedad puede presentarse a cualquier edad, pero el período de máxima prevalencia ocurre entre los 35 y los 55 años<sup>4,5,15,94,96,163</sup>. La edad de nuestros pacientes, fue de 49,48 semejante a las encontradas por la A.C.R. en Estados Unidos (49,1 años)<sup>15</sup>, Nishikai en Japon<sup>97</sup> (47,9 años) e incluso con otras series nuestras<sup>164</sup>. Hasta hace poco se decía que la enfermedad era infrecuente en niños y ancianos, estudios recientes parecen demostrar lo contrario. En un estudio llevado a cabo en un colegio de Israel entre niños de 11 a 15 años se vio que cerca del 6% de los mismos reunían criterios de Fibromialgia según la ACR, estando correlacionado con el síndrome de hiperlaxitud articular<sup>165</sup>. Los estudios poblacionales muestran que la prevalencia de la enfermedad en ancianos es relativamente alta<sup>5,163</sup>, pudiendo ser que el bajo porcentaje encontrado en algunos estudios sea debido a los criterios de selección empleados, ya que se excluían a aquellas personas que presentaban anomalías de laboratorio o de radiología, afectando casi siempre a las personas de mayor edad, que eran las que más anomalías presentaban. En nuestra serie no incluimos ni niños ni ancianos (personas mayores de 65 años), para evitar problemas metodológicos.

En relación al sexo, la proporción hombre/mujer oscila 1 hombre por cada 4-9 mujeres en la mayoría de las series publicadas<sup>4,15,94-97</sup>. Esta proporción disminuye a un hombre por cada 2-3 mujeres en los estudios poblacionales<sup>5</sup>. En nuestra serie la proporción de mujeres es superior, ya que los hombres sólo representan algo más del 3%, este hallazgo se ha encontrado en otras series en nuestro país en que la proporción hombre/mujer es mucho más baja de lo esperado<sup>164,166</sup>. Estas diferencias encontradas en nuestro país, tal vez corresponda a que existen diferencias en la percepción de la enfermedad y en la utilización de los servicios sanitarios entre hombres y mujeres.

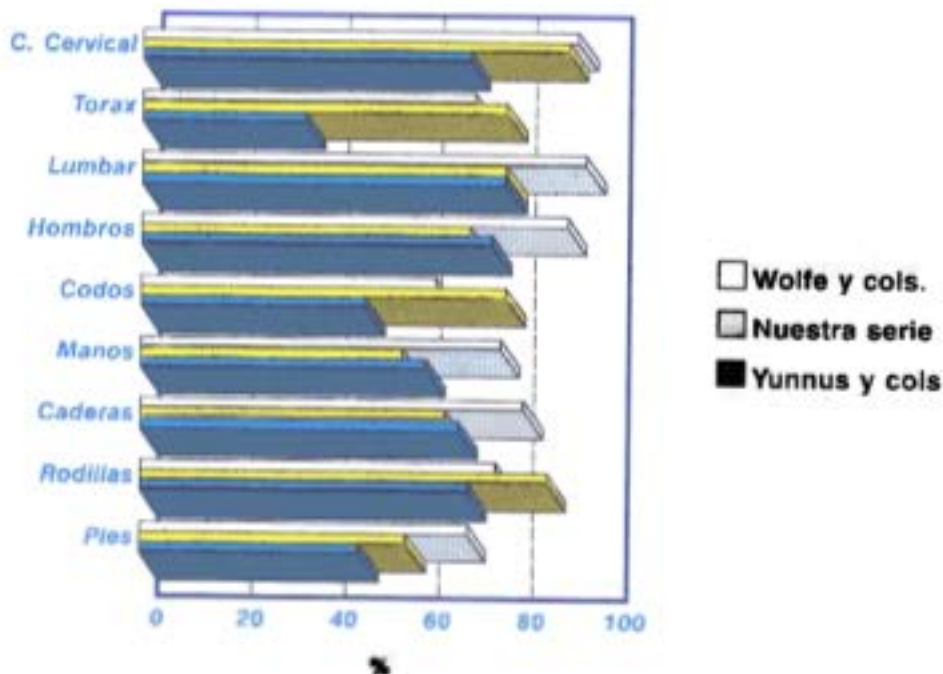
La edad de comienzo de los síntomas es muy variable, aunque en la gran mayoría se habían iniciado sus síntomas entre 28 y 40 años, con tiempo medio de evolución de  $7.83 \pm 9.55$ . En un 25 % de los pacientes se había iniciado el cuadro en la infancia. Estas cifras son semejantes a las encontradas por otros autores<sup>94,167,168</sup>, que encuentran un retraso de casi 10 años entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico.

En nuestra serie, el nivel de educación y económico se correlacionó con la prevalencia de Fibromialgia, siendo más frecuente entre las mujeres con menor grado de educación (cerca del 75 % con estudios primarios o menos), nivel laboral más bajo e ingresos familiares menos elevados. Estos hallazgos coinciden con los encontrados en los estudios poblacionales<sup>5</sup>, aunque discrepan de las primeras comunicaciones de Cathey<sup>169</sup>, que observó mayores niveles educativos y de ingresos económicos en los pacientes con Fibromialgia que la media del Estado en que estaba situada su clínica. Esto tal vez pueda ser debido a que estos hallazgos reflejen más las características de los pacientes que acudían a la clínica que a la Fibromialgia misma.

En relación con las **variables sociodemográficas** cabe destacar, que el paciente tipo corresponde a una mujer (96,6%), de mediana edad (49,4 años), casada (66%), con dos o más hijos (76%), estudios primarios o menos (73%) y que no trabaja (63%), y cuando trabaja desarrolla labores en relación con la limpieza o manuales.

La comparación entre el perfil sociodemográfico entre pacientes y controles, mostró homogeneidad entre ambos grupos, al no existir diferencias significativas con ninguna de las variables estudiadas.

## **1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**



**Figura 46.** Localización del dolor en las principales regiones corporales.

El **dolor** musculoesquelético generalizado es el síntoma central de la enfermedad e imprescindible para el diagnóstico. En nuestro trabajo, la intensidad del dolor medida a través de una escala analógica visual 0-10 (VAS), fue de 6,8 semejante a la hallada por el grupo del American College of Rheumatology<sup>15</sup> en los pacientes con Fibromialgia (6,48), estas cifras son superiores a las que refieren los pacientes con artritis reumatoide<sup>170</sup>. Este dolor parece responder a un fenómeno de hiperalgesia 2<sup>ia</sup>, que posteriormente trataremos.

La **localización del dolor** en las diferentes regiones corporales y su comparación con otras series<sup>15,94</sup> se muestra en la Figura 46. En la Figura se puede observar la semejanza de la distribución del dolor en las diferentes regiones corporales en las series analizadas, siendo la localización más frecuente del dolor en la columna vertebral, fundamentalmente cervical y lumbar. Los pacientes con Fibromialgia presentaron mayores niveles de dolor, tanto de forma global como en cada una de las localizaciones que los controles.

La frecuencia de los principales **síntomas funcionales** y su comparación con otras estudios se expresa en la Tabla XL. La fatiga es uno de los síntomas que con mayor frecuencia refieren los enfermos<sup>15,94-97</sup>, 96,3 % de nuestra serie. La fatiga suele aparecer antes de comenzar la actividad, desapareciendo a lo largo de la mañana. Sin embargo, en casi una cuarta parte de nuestros pacientes la sensación de fatiga no desaparece en ningún momento del día y en un 20 % vuelve a aparecer por la tarde.

Una proporción importante de los pacientes con Fibromialgia presentan síntomas de una o más **enfermedades asociadas** de las denominadas funcionales<sup>15,25,91,,71</sup>. Los síndromes más frecuentemente asociados son: el colón irritable, las cefaleas crónicas, síndrome de Raynaud-like, síndrome seco, dismenorrea, síndrome de fatiga crónica, habiéndose postulado que la Fibromialgia formaría parte del espectro de *Síndromes de "disfunción*

*neuroendocrina*". En general estos síndromes tienen una serie de características comunes como aparecer más frecuentemente en mujeres, la existencia de dolor como parte fundamental del cuadro clínico, la ausencia aparente de hallazgos objetivos a la exploración física, normalidad de las pruebas de laboratorio y radiológicas, agravación por el estrés y perfiles psicológicos comunes<sup>25</sup>.

**Tabla XL . Síntomas y síndromes de "disfunción neuroendocrina".**

	<b>A.C.R.<sup>15</sup></b>	<b>NISHIKAI<sup>97</sup></b>	<b>Nuestra serie</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Edad (años)</b>	49,1	47,9	49,4
<b>Sexo (% mujeres)</b>	88,7	94	96,6
<b>Dolor (VAS)</b>	6,4	-	6,8
<b>Fatiga</b>	78,2	98	66,6
<b>Trastornos del sueño</b>	75,6	62,5	75,9
<b>Parestesias</b>	67,1	66	50
<b>Cefaleas</b>	54,3	61,4	63
<b>Colon irritable</b>	35,7	71,4	46,3
<b>S. seco</b>	35,8	71,4	46,3
<b>F. de Raynaud</b>	16,7	26,5	33,3

En la tabla XL se muestran la frecuencia de algunos de estos síndromes en nuestro estudio comparándolos con otros autores. Otros síntomas como parestesias, vértigos, -sensación de inestabilidad-, palpitaciones, síndrome de irritación uretral son síntomas frecuentes. Al comparar la frecuencia de los síntomas funcionales y las otras series

comentadas<sup>15,97</sup>, podemos observar algunas diferencias, como la prevalencia de la fatiga, o las parestesias. Es interesante la relación de la Fibromialgia con una entidad clínica posiblemente relacionada etiopatogenicamente con ella como el síndrome de fatiga crónica(SFC), el 20% de los pacientes con Fibromialgia reúnen criterios de SFC<sup>172</sup> y la mayoría de los pacientes con SFC reúnen criterios de Fibromialgia<sup>173</sup>. En nuestra serie la prevalencia del SFC fue menor del 5%.

Las diferencias encontradas en la frecuencia de presentación de algunos de los síntomas funcionales y los síndromes de "disfunción neuroendocrina" entre las diversas series parece responder, más a diferencias metodológicas en los criterios utilizados para definir cada uno de los síntomas o síndromes, que a diferencias étnicas en el cuadro clínico del Síndrome.

Nuestros pacientes presentaron con gran frecuencia **alteraciones del sueño**, el 80% de los mismos referían tener mala calidad del sueño, siendo el síntoma más habitual la ausencia de sueño reparador. Otros síntomas fueron la dificultad para conciliar el sueño (64%), necesidad de medicación para dormir (47%) y más raramente interrupción del sueño (27%).

En los estudios publicados entre el 75 y el 90% de los pacientes<sup>15,94-97</sup> refieren mala calidad del sueño, siendo las alteraciones más frecuentemente descritas la existencia de sueño no reparador y de sueño "ligero". Estos síntomas están relacionados con una fisiología del sueño alterada, como observó Moldofski<sup>14</sup>, que encontró una alteración en la fase IV del sueño NoREM, consistente en la intrusión de ondas alfa (7,50-11 Hz) en el sueño predominante de ondas delta (0,5-2 Hz), es la anomalía alfa-delta, previamente descrita en pacientes con fatiga subjetiva y malestar psicológico<sup>100</sup>. Esta intrusión de ondas alfa no ocurre



exclusivamente en la fase IV del sueño NoREM en los pacientes con Fibromialgia, sino que puede ocurrir en la fases I y II NoREM y más raramente en sueño REM, utilizando Moldofski la denominación de anomalía alfa EEG del sueño NoREM<sup>99</sup>. Estudios posteriores<sup>98,101-103</sup> han reproducido las alteraciones antes descritas. Sin embargo, estas anomalías son poco específicas de los pacientes con Fibromialgia, ya que han sido descritas, en personas sanas<sup>101,104</sup>, pacientes con dolor crónico e incluso entre diversos miembros de familias aparentemente sanas<sup>99</sup>. Cuando a personas sanas se les privaba de la fase IV de sueño NoREM, desarrollaban un cuadro clínico compatible con Fibromialgia, consistente en sueño no reparador, cambios en el estado de ánimo, fatiga y dolores musculoesqueléticos<sup>106</sup>.

**Tabla XLI.** Principales diagnósticos diferenciales

<i>Enfermedades Reumáticas</i>	<i>Enfermedades no reumáticas</i>
<i>Síndrome del dolor miofascial</i>	<i>Hipotiroidismo</i>
<i>Reumatismo psicógeno</i>	<i>Hipertiroidismo</i>
<i>Polimialgia reumática</i>	<i>Hiperparatiroidismo</i>
<i>Artritis Reumatoide inicial</i>	<i>Hiporatiroidismo</i>
<i>LES inicial</i>	<i>Insuficiencia adrenal</i>
<i>Polimiositis/dermatomiositis</i>	<i>Miopatías metabólicas</i>
<i>Osteoporosis/microfracturas</i>	<i>Cáncer metastático</i>
<i>Mieloma múltiple</i>	<i>Infecciones crónicas</i>
<i>Bursitis/tendinitis</i>	<i>Síndrome de fatiga crónica</i>

El mecanismo bioquímico de las alteraciones del sueño parece estar mediado por la serotonina<sup>107a</sup>, mejorando la sintomatología del sueño al añadir al tratamiento serotoninérgicos<sup>108</sup>.

A pesar de lo llamativo del cuadro clínico y lo invalidante que es para el enfermo los **hallazgos exploratorios** son escasos, no existiendo alteraciones articulares o de la fuerza muscular atribuibles a la Fibromialgia. El dato exploratorio más característico es la presencia de **Puntos dolorosos a la palpación en unas localizaciones precisas ("tender points")**, que constituyen el 2º hecho fundamental para el diagnóstico de la enfermedad<sup>15</sup>. Las localizaciones de los "tender points" (TP) fueron sugeridas inicialmente por Smythe<sup>80</sup> y Bennet<sup>174</sup>. Estos puntos estaban localizados en diferentes zonas y correspondían a tendones, músculos, grasas y prominencias óseas, de los originalmente propuestos, la ACR los redujo a 18 (ver Tabla V).

La exploración de los puntos dolorosos (TP) se ha de efectuar mediante la aplicación de una fuerza de aproximadamente 4 Kg./cm<sup>2</sup> con los dedos. Hay que tener en cuenta que estos TP tienen un umbral más bajo al dolor a la presión, tanto en pacientes con Fibromialgia como en controles sanos<sup>175,176</sup>, no siendo suficiente con que el paciente refiera molestias sino que tiene que definirlo como dolor y puede ser acompañado de gesto de dolor o incluso retirada del miembro<sup>15</sup>.

Como cabía esperar, los pacientes presentaron mayor intensidad de dolor a la exploración en los puntos sensibles a la presión y en los puntos control en comparación con los controles sanos, expresado en el número de puntos sensibles a la presión positivos (**NPP**), puntuación de los puntos sensibles a la presión (**PTP**), número de puntos control positivos (**NCP**) y la puntuación de los puntos control (**PCP**), representando un umbral disminuido del dolor en estos enfermos.

La valoración de la Fibromialgia mediante las **escalas analógicas**, nos mostró que los síntomas así explorados no diferían de los obtenidos por Burkchart y cols<sup>154</sup>, excepto que nuestros pacientes referían mayores niveles de depresión (3,90 vs 5,01) y dificultades para el trabajo (4,08 vs 5,90). La mayor intensidad de los síntomas se obtuvieron en el cansancio que presentaban los enfermos y la mala calidad del sueño.

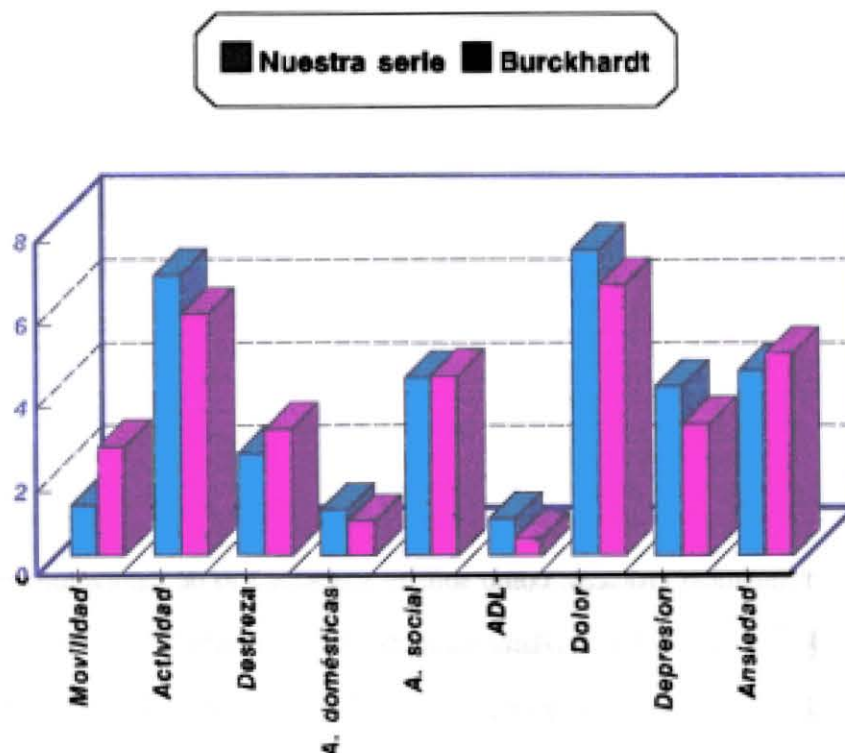
### **1.3. CALIDAD DE VIDA.**

La calidad de vida es un concepto multidimensional, en el que la dimensión física medida a través de la capacidad funcional juega un papel muy importante, aunque no exclusivo. Hay que tener en cuenta que en el estado de salud intervienen otros aspectos además, como son: el estado emocional, la capacidad para mantener las interacciones sociales o los niveles de dolor.

En nuestro estudio, utilizamos dos instrumentos ampliamente validados en pacientes con enfermedades reumáticas crónicas, como son: El Cuestionario de valoración de la Salud de Stanford (HAQ)<sup>156</sup>, que mide fundamentalmente la dimensión física, a través de la capacidad funcional que refieren los pacientes, y la Escala de Medida del Impacto de la Artritis (EMIA-AIMS)<sup>155</sup>, que evalúa el estado de Salud de los pacientes teniendo en cuenta las dimensiones físicas, psíquicas y sociales, que nos sirven para determinar de forma global la calidad de vida.

**La calidad de vida** de los pacientes con Fibromialgia medida a través de la Escala de Impacto de la Artritis (EMIA) mostró una mala calidad de vida. *Esta disminución fue motivada por el dolor, las limitaciones en la actividad física y las actividades sociales y las alteraciones psicológicas que presentan estos enfermos.* Los pacientes con Síndrome Fibromiálgico refieren múltiples molestias somáticas, aunque son escasos los hallazgos

objetivos encontrados en la exploración física por lo que llama la atención la discapacidad funcional que presentan. Los pacientes no parecen enfermos, ni tampoco muestran alteraciones en las pruebas de laboratorio o radiológicas normalmente utilizadas, por lo que son vistos con escepticismo por los médicos.



**Figura 47** Escala del Impacto de la Artritis (EMIA-AIMS). Comparación con los resultados de Burchhardt<sup>154</sup>.

A pesar de la importancia del Fibromialgia son relativamente escasos los trabajos que han analizado la calidad de vida en estos pacientes; los resultados de nuestro estudio no difieren de lo publicado por otros autores hasta la actualidad<sup>164,177-179</sup>. *Cuando comparamos los niveles de calidad de vida en estos pacientes con otras enfermedades reumáticas y no reumáticas, los pacientes con Fibromialgia presentan unos niveles de calidad semejantes o*

*peores*. Así cuando los comparamos con otros pacientes con otras enfermedades reumáticas crónicas, como la Artritis Reumatoide, podemos observar que los niveles de calidad de vida de ambos grupos de pacientes son similares, tanto al utilizar un instrumento que sirve solo para valorar la dimensión física, (H.A.Q.), como al usar la puntuación global de un instrumento multidimensional (EMIA), a pesar de la aparente falta de base orgánica en los pacientes con Fibromialgia<sup>164</sup>. Estos niveles bajos en las medidas de la calidad de vida no ocurren sólo con las enfermedades reumáticas, sino que son también similares cuando se comparan con otras enfermedades crónicas no reumáticas. El grupo de Oregon<sup>180</sup> realizó un estudio comparando la calidad de vida utilizando el Quality of Life Scale entre pacientes con Fibromialgia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo I y portadores de colostomía, mostrando los pacientes con Fibromialgia unos niveles de calidad de vida peores que los de los restantes enfermos estudiados, a pesar de la ausencia teórica de base orgánica en la Fibromialgia y la mayor gravedad de los otros cuadros.

En seguida surge la pregunta, *¿tienen los pacientes una verdadera discapacidad?*. Una cosa sí que parece cierta, es que ellos sí se sienten discapacitados. Los mecanismos por la que se produce son más dudosos, aunque parece que están en relación con una alteración de los mecanismos que regulan el dolor, como parece demostrarse en nuestros pacientes, que tienen un umbral al dolor más bajo que los sujetos controles, tanto en los puntos sensibles al dolor como en los puntos controles, dando lugar posiblemente a una magnificación de las sensaciones de malestar corporal.

### **1.3. MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS.**

La relación entre la Fibromialgia y los trastornos psicológicos o psiquiátricos es uno de los temas más controvertidos y fascinantes. Durante mucho tiempo se equiparó Fibromialgia y Reumatismo psicógeno, aunque en el momento actual se consideran como

dos entidades clínicas claramente diferenciadas, no siendo preciso que existan alteraciones psicológicas para el desarrollo del cuadro clínico de la Fibromialgia

En nuestro estudio, los pacientes con Fibromialgia, presentaron unas puntuaciones más elevadas en todas las escalas del SCL-90, especialmente en somatización, obsesión, depresión y paranoia. En general, todas las escalas puntuaron más altas que en las puntuaciones de referencia para el instrumento en nuestro país. Lo mismo ocurrió en la ansiedad y depresión, medida mediante el STAI-R y el BDI, respectivamente. Sin embargo, un elevado número de pacientes presentan unos resultados normales en los test utilizados. Este hecho concuerda con los estudios disponibles hasta la fecha. A pesar de los múltiples estudios realizados sobre la valoración de los aspectos psicológicos del Fibromialgia, los resultados obtenidos no son concluyentes. Las alteraciones más frecuentemente descritas son: *depresión*<sup>72-78</sup>, *ansiedad*<sup>75,76,79</sup> y el denominado *perfil del dolor crónico*<sup>72,77,78,82</sup>.

Las técnicas psicológicas más utilizadas en los estudios realizados en este tipo son Minnesota Multiphasic Personality Inventory(MMPI) y la entrevista estructurada DMS III-M (DIS). Los resultados obtenidos con el MMPI han sido puntuaciones más elevadas en depresión, histeria e hipocondría que los controles y los pacientes con Artritis Reumatoide, reuniendo solo un tercio de los pacientes con Fibromialgia criterios diagnósticos para alguna enfermedad psiquiátrica<sup>72</sup>. Otros test utilizados como: SCL 90-R<sup>62,83</sup>, BDI<sup>83</sup>, STAI<sup>76</sup>, Escala de Hamilton<sup>76</sup>, BDI<sup>84</sup> o Zung Depression<sup>73</sup>, en general no mostraron grandes diferencias entre los pacientes con Fibromialgia y los controles, excepto en los niveles de depresión que Ahles<sup>72,73</sup> encontró más elevados en los pacientes con Fibromialgia y Artritis Reumatoide (AR) que en los controles y Hudson<sup>75</sup> que los halló más elevados en el Fibromialgia que en la AR y los controles. La validez de estos estudios esta sometida a discrepancia, ya que estos

test no fueron diseñados para valorar enfermos con dolor crónico y los resultados obtenidos podrían estar artefactados<sup>85</sup>.

En la DIS, se ha encontrado en general, un aumento de la prevalencia de depresión en estos enfermos, aproximadamente un tercio de los pacientes reunían criterios de depresión de acuerdo a la DSM III, en el momento de la entrevista, aunque más del 70 % tenían historia de depresión pasada o presente<sup>76,86</sup>. Esta relación entre Fibromialgia y depresión no parece ser causal, sino que tal vez tengan mecanismos patogénicos comunes. Kismayer utilizando la misma técnica no encontró ninguna diferencias significativas entre los pacientes y los controles<sup>87</sup>.

Los estudios realizados para valorar las manifestaciones psiquiátricas hasta el momento actual presentan algunos problemas metodológicos, además del expresado anteriormente de falta de adecuación de algunos test para valorar pacientes con dolor crónico, los estudios han sido realizados con un reducido número de pacientes, existe una falta de homogeneidad tanto en los pacientes como en los controles. Otro problema es el que representa que analicemos los perfiles psicológicos de los pacientes con Fibromialgia que acuden al médico, y no el perfil de los pacientes que presentan la enfermedad en la población, ya que se ha observado que en algunas enfermedades funcionales como el colon irritable, los pacientes que acudían al médico presentaban mayores anormalidades psicológicas que los que no acudían, exhibiendo estos últimos unos perfiles psicológicos equiparable a la población general<sup>88</sup>. Por lo tanto, de los estudios realizados hasta el momento actual no se puede concluir que la Fibromialgia sea secundaria a un trastorno psiquiátrico<sup>74</sup>.

Es un hecho bien conocido que el Fibromialgia puede agravarse o desencadenarse por el *estrés*<sup>91-93</sup>, y suele asociarse a otras síndromes asociados al estrés como las cefaleas tensionales o el colon irritable<sup>15,25</sup>. Una observación repetida en nuestro grupo, es que estos pacientes tienen una cierta incapacidad para manejar el estrés cotidiano, aunque por desgracia no se dispone hasta el momento actual de instrumentos reproducibles para valorarlo. Estos hallazgos se ven reforzados por los cambios neuroendocrinos anteriormente descritos, como son las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y eje adrenalina-noradrenalina, y sus relaciones con mecanismos reguladores del dolor.

#### **1.4. ESTUDIO ACTOMÉTRICO**

La actometría es una técnica que consiste en el registro de movimientos, y se ha visto favorecida por el avance tecnológico de los últimos años, especialmente en los aspectos de miniaturización, y en la fiabilidad de la misma, que permite al sujeto moverse sin restricciones, y a practicar todo tipo de actividades incluso las deportivas. Los actómetros modernos llevan incorporados un reloj de tiempo que permite identificar el momento cronológico correspondiente a determinado nivel de actividad. También incorporan, un marcador de acontecimientos, consistente en un pulsador que el sujeto o los acompañantes accionan cuando se presentan manifestaciones clínicas, tales como; somnolencia, apneas, etc y cuando cambia de actividades, siendo el ejemplo más típico, cuando apaga la luz para dormir. Los últimos modelos de actómetro incorporan otros procedimientos complementarios de registro, tales como, un sistema fotométrico que cuantifica la cantidad de luz existente en cada momento o, un sistema termométrico que permite estudiar las fluctuaciones de la temperatura y su correlación con la actividad, siendo un parámetro especialmente útil para estudios cronobiológicos.



Los actómetros se conectan mediante una interface adecuada a un ordenador, que con los oportunos programas de "software" permite la visualización del registro, su análisis y su reproducción por impresora. Los sistemas de actometría incluyen programas relativamente sencillos de análisis de la señal, que permiten una estadística descriptiva, tales como la media, la desviación standard y la distribución de los movimientos en una época determinada, o utilizando un umbral determinar los minutos, o el porcentaje de tiempo que los niveles de actividad están por encima del umbral fijado.

*Nosotros hemos utilizados los registros actométricos con dos aplicaciones : el estudio de los trastornos del sueño-vigilia y para el registro de la actividad motora en este tipo de pacientes.*

La utilización de la Actometría para **el estudio de los trastornos del sueño-vigilia** cada vez es más frecuente, ya que la complejidad y coste de los registros polisomnográficos limita su posibilidad de empleo para la detección de estos trastornos en poblaciones de riesgo, y supone un grave inconveniente para la realización de registros repetidos en pacientes, para evaluar la evolución de los trastornos y la respuesta terapéutica. Además, el estudio actográfico del sueño, nos permite obviar la distorsión inducida en el sueño por el llamado "efecto de laboratorio" que se ve alterado por la sensación de extrañeza del lugar, y la incomodidad inducida por los sensores de registro, de ahí, la importancia de los intentos de monitorización ambulatoria que permiten registrar el sueño-vigilia del sujeto en su hábitat ordinario, y con sistemas de registro confortables, que no interfieren la actividad cotidiana del sujeto, evitando el llamado "efecto laboratorio".

Los resultados de nuestro estudio vienen a coincidir con los obtenidos por nosotros en otras series empleando los registros actométricos en este tipo de pacientes<sup>181</sup>. Salvando las

diferencias metodológicas, nuestros resultados coinciden con los expresados por otros autores<sup>94-98,182</sup>, en el sentido de que los sujetos con Síndrome Fibromiálgico muestran alteraciones significativas en el sueño. Aunque disentimos en la naturaleza de los mismos, que hacen referencia a patrones, fases del sueño y, especialmente, a la intrusión del alfa o sueño alfa-delta que aparece tanto en el sueño REM como NoREM y que reflejaría una tendencia a la superficialización y fragmentación del mismo.

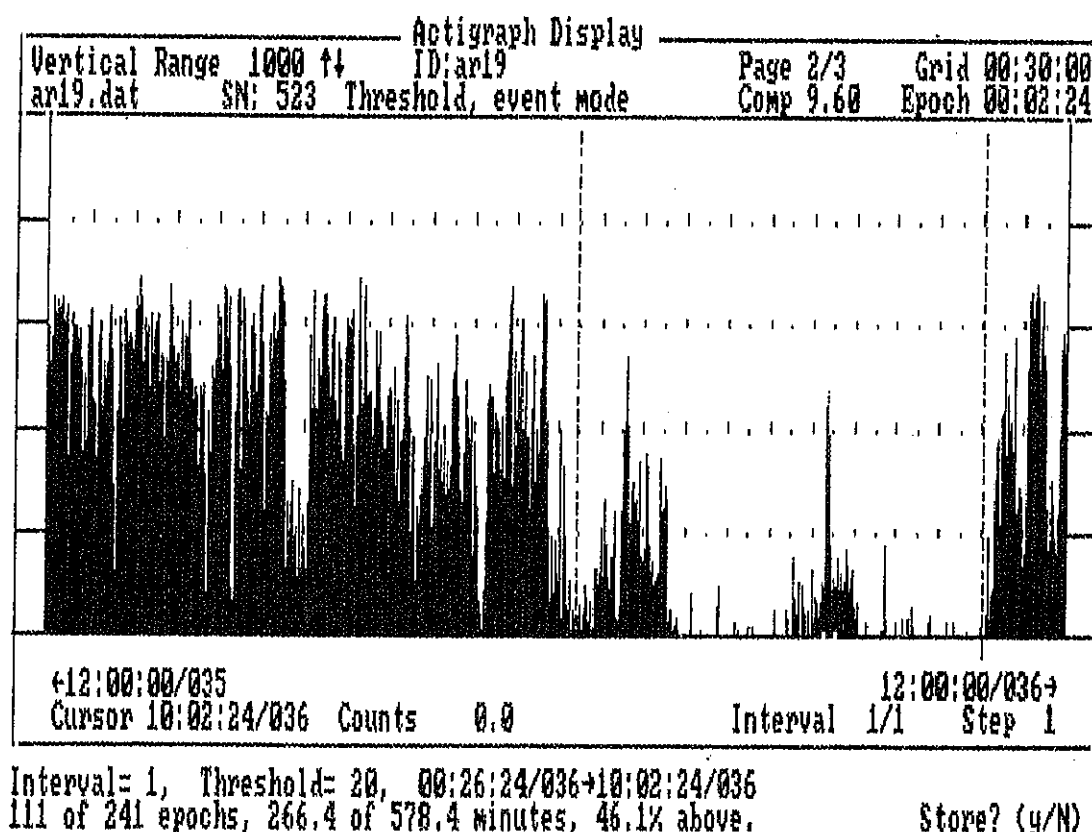


Figura 49. Registro actográfico.

La metodología de nuestro trabajo aporta algunas ventajas como, que los resultados obtenidos mediante el estudio actométrico aportan una mayor fiabilidad, puesto que se ha

realizado en el entorno natural del paciente, durante al menos dos noches, y se han controlado los posibles trastornos de la vigilancia diurnos, aportando datos objetivos y fiables acerca de distintos parámetros del sueño, aunque sería aventurado elaborar hipótesis fisiopatológicas sobre las alteraciones del sueño encontradas.

Las alteraciones más importantes encontradas fueron:

*El incremento del tiempo total en cama*, podría deberse en parte a la necesidad de mayor tiempo en cama para obtener un sueño suficientemente reparador junto a otros factores tales como factores sociolaborales, pacientes jubilados o en baja laboral, circunstancias domésticas, etc.

*El retardo de la latencia del sueño* en los pacientes con Fibromialgia indica la presencia de un trastorno de conciliación, por los problemas dolorosos y posturales asociados a la misma que podrían motivar su inclusión en los insomnios de causa orgánica. Aunque persiste la incógnita a desvelar por otro tipo de estudios, de si es el dolor el causante de las alteraciones del sueño, o al contrario las alteraciones del sueño las causantes del dolor.

El significativo *incremento de interrupciones del sueño* entre los pacientes de Fibromialgia reflejaría la existencia de un insomnio de mantenimiento, con la consiguiente fragmentación del sueño nocturno, y la frecuente sobrevaloración subjetiva de la duración de estos despertares, que se manifiestan en quejas acerca de la calidad del sueño.

La *eficiencia del sueño* no esta sensiblemente alterada en los pacientes con Fibromialgia, mostrando cifras similares a las obtenidas por nosotros en personas sanas<sup>181</sup>, lo que indicaría que una vez conciliado el sueño, este no sería significativamente diferente al de los controles, y que las diferencias serían más de tipo cuantitativo, mayor tiempo en cama, mayor tiempo total de sueño, mayor latencia del sueño y mayor número de interrupciones,

---

que cualitativo en referencia a la atipicidad de fases del sueño descritas por algunos autores antes mencionados.

Destacamos que los resultados obtenidos respecto a alguno de los parámetros: tiempo total sueño, tiempo latencia sueño y fragmentación del sueño-interrupciones- muestran la existencia de diferencias significativas, cuando comparamos los resultados obtenidos entre los pacientes con Fibromialgia y los pacientes con dolor crónico de origen articular, como la artritis reumatoide y un el grupo control sin patología equiparable en edad y sexo<sup>181</sup>.

La actometría se ha mostrado como una técnica de gran utilidad, en la evaluación y objetivación de los trastornos del sueño en pacientes con Síndrome de Fibromialgia. La otra aplicación practica de los estudios actométricos en el síndrome Fibromiálgico es la *monitorización de la actividad* que realizan los enfermos en su vida diaria. Por desgracia, los estudios actométricos son relativamente escasos, los resultados obtenidos en nuestro estudio no difieren de los encontrados en otras series nuestras<sup>183</sup>.

En el Síndrome Fibromiálgico encontramos dos patrones típicos de actividad: El patrón de actividad continua ; en el que el paciente mantiene niveles altos de actividad durante todo el día como se comprueba por el porcentaje alto en las fracciones de movimiento mayores de 60; y el patrón de actividad en "dientes de sierra", en el que a periodos de gran actividad motora siguen otros de inactividad, y que tal vez expresen la incapacidad que presentan algunos de estos enfermos para una actividad motora de forma mantenida.

## 2. LOS AMINOÁCIDOS

Existen descritos más de 300 aminoácidos<sup>185</sup>, pero sorprendentemente, todos los tipos diferentes de proteínas en los animales, desde los más sencillos a los más complicados, se

sintetizan inicialmente como polímeros de sólo 20 aminoácidos, conocidos como aminoácidos comunes. Los aminoácidos comunes se definen como los aminoácidos para los que existe un codon específico en el código genético del DNA. Existen 20 aminoácidos para los que se conocen codones específicos del DNA. El resto de los aminoácidos, los aminoácidos derivados, se forman a partir de los aminoácidos, comunes, normalmente mediante una reacción facilitada por una enzima, a veces después de que el aminoácido común se ha incorporado a la estructura proteica.

*En nuestro estudio* encontramos que en los pacientes con Fibromialgia en relación con los controles sanos equiparables en edad y sexo, presentan *una disminución de las concentraciones plasmáticas de siete de los veinte aminoácidos comunes: serina, valina, isoleucina, leucina, fenilalanina, triptófano y lisina*. Asimismo, los pacientes con Fibromialgia presentaron *un cociente de transporte del triptófano disminuido* en relación con dichos controles.

Si comparamos nuestros hallazgos con los estudios llevados hasta ahora, encontramos coincidencias y divergencias. Del análisis de estos trabajos podemos sacar algunas explicaciones. En el primer estudio realizado por *Moldofski y Wars<sup>107</sup>* en la década de los setenta, plantearon la hipótesis de que los pacientes con Fibromialgia, Fibrositis en aquel entonces, podrían tener una deficiencia del triptófano que explicaría los niveles bajos de serotonina que estaría en base etiopatogénica de algunas de las anomalías que presentaban este tipo de enfermos. Para comprobar esta hipótesis, analizaron las concentraciones de triptófano en ocho pacientes con Fibrositis y las correlacionaron con la severidad de los síntomas que presentaban, encontrando que las concentraciones plasmáticas de triptófano no unido a proteínas eran normales, pero se correlacionaban inversamente dichas concentraciones plasmáticas con la severidad de los síntomas.

Una década después, *Russell y colaboradores*<sup>47</sup> en 1989 retomaron estos hallazgos y se plantearon una serie de preguntas: ¿ Pueden ser reproducidos los resultados obtenidos por Moldofski y Wars con las nuevas técnicas disponibles?, ¿ Es sólo el triptófano, el único aminoácido que se correlaciona inversamente con la severidad de los síntomas ?. Para tratar de contestar a estas preguntas llevaron a cabo un estudio, comparando las concentraciones plasmáticas de los diferentes aminoácidos y la severidad de los síntomas clínicos en 20 pacientes con Fibromialgia y 20 controles equiparables en edad y sexo reclutados entre el personal del Hospital. Russell y su grupo, encontraron que las concentraciones plasmáticas del triptófano y seis aminoácidos más: alanina, histidina, lisina, prolina, serina y treonina, están disminuidas en los pacientes con Fibromialgia en comparación con los controles. Sin embargo, no encontraron ninguna correlación entre las concentraciones plasmáticas del triptófano y la severidad de los síntomas, intensidad del dolor o el índice de puntos sensibles a la presión. Concluyeron que en la Fibromialgia había un déficit generalizado de aminoácidos, cuyo significado clínico no era conocido.

En 1992, *Yunnus y su grupo*<sup>48</sup> llevaron a cabo el tercer estudio disponible hasta la actualidad en el que se analizan las concentraciones plasmáticas de los diferentes aminoácidos. Ellos postulaban como hipótesis, que la Fibromialgia sería un trastorno neuroendocrino en que la serotonina jugaría un papel muy importante. Existiría un déficit de serotonina que estaría motivada o por una disminución de la concentración plasmática de triptófano o por una alteración en el mecanismo de transporte del triptófano, ya que ambas contribuyen a determinar la biodisponibilidad del triptófano a nivel central; y por lo tanto, de la concentración de la serotonina en el Sistema Nervioso Central. Esta disminución de la concentración plasmática del triptófano o del cociente de transporte del mismo, o ambas, debería correlacionarse inversamente con la severidad de los síntomas, número de puntos dolorosos a la presión o la mala calidad del sueño. En su estudio realizado en 29 pacientes

con Fibromialgia y 30 controles equiparables en edad y sexo, encontraron una disminución del cociente de triptófano y las concentraciones plasmáticas de dos aminoácidos: la serina y la histidina. No hubo diferencias en la concentración plasmática del triptófano entre los pacientes con Fibromialgia y los controles ( $p > 0.09$ ), pero se correlacionó inversamente con la severidad del dolor, los dolores de cabeza, STAI-R y el número de acontecimientos molestos.

Como podemos observar existen algunas coincidencias y divergencias entre nuestro trabajo con los otros estudios publicados. Lógicamente queda una pregunta que responder, ¿Existe alguna explicación a estas disparidades?. Creemos que sí; en primer lugar, los sujetos seleccionados en las tres muestras son dispares, ya que los criterios de inclusión no han sido homogéneos, Russell y Yunnus utilizaron unos criterios propios de cada grupo; mientras que nosotros utilizamos criterios del American College of Rheumatology que no estaban disponibles cuando tuvieron lugar los otros dos estudios (1989 y 1990 respectivamente). En segundo lugar, los criterios con que se seleccionaron los controles, tampoco fueron uniformes; Russel utilizó como controles exclusivamente a personal del hospital equiparable en edad y sexo y que no reunían criterios de Fibrositis. Yunnus y nosotros utilizamos los mismos criterios, amigos o parientes de los pacientes, aunque nosotros fuimos más restrictivos en la evaluación del dolor. Por último, otra diferencia fue la metodología utilizada por el análisis en los aminoácidos.

No obstante en ambos trabajos citados anteriormente no explican el porqué de estas alteraciones. Nosotros vamos a tratar de realizarlo.

### **TRIPTOFANO.**

Ya hemos visto que un metabolito del triptófano, la serotonina, tiene un papel importante en el Síndrome Fibromiálgico. La serotonina es un neurotransmisor que interviene modulando las sensaciones nociceptivas a través de una acción inhibitoria

---

descendente, parece estar involucrado además en múltiples acciones como: en el inicio y perpetuación de la fase de sueño profundo 4 NoREM, en la regulación de la secreción de determinadas hormonas o en los cambios de conductas<sup>126</sup>.

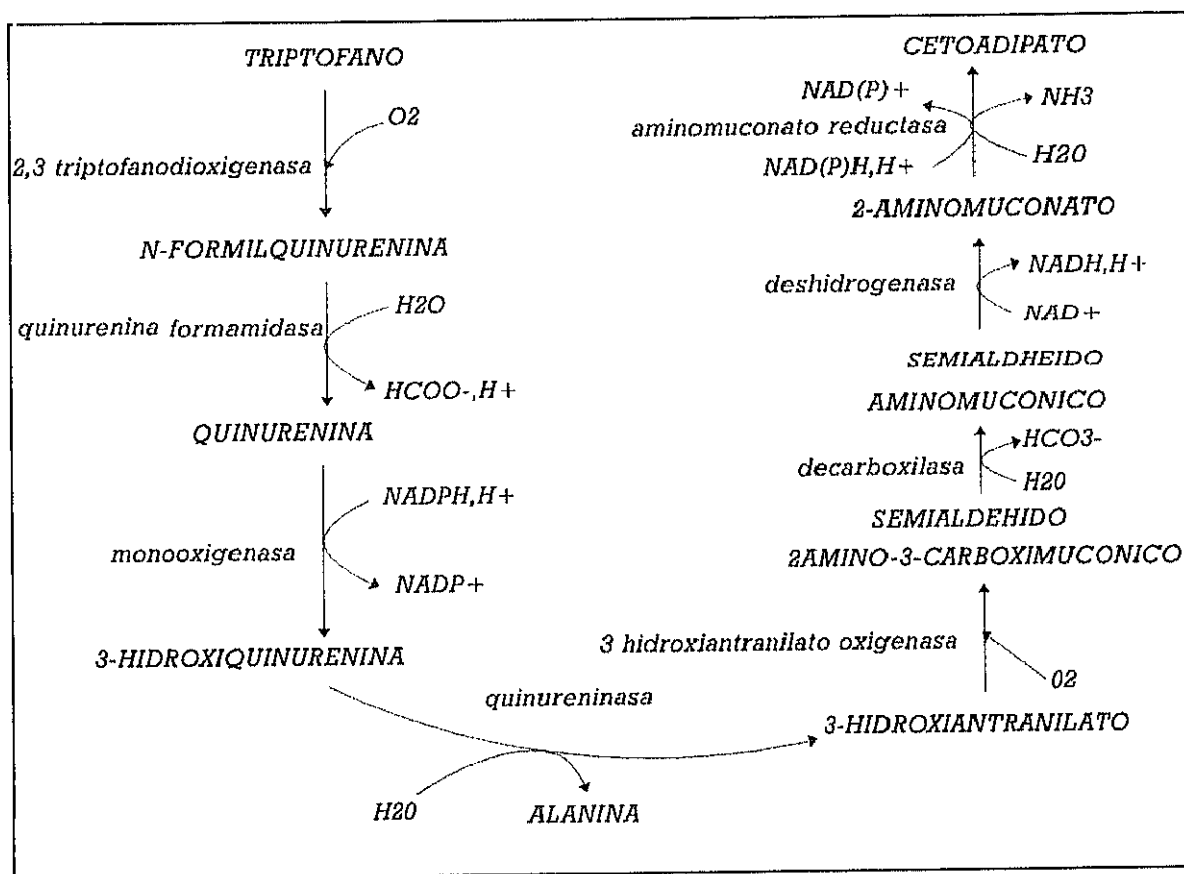
En los pacientes con Fibromialgia *se han encontrado alteraciones en algunos de sus metabolitos*; cuando se miden los receptores de *serotonina* que existen en las plaquetas, utilizando imipramina marcada que se une a estos receptores, se encuentra una alta densidad de los receptores plaquetarios a la serotonina en los pacientes con Fibromialgia, y que se interpreta como un mecanismo de adaptación a unos niveles periféricos bajos de serotonina<sup>51</sup>. Asimismo, se han encontrado por dos grupos diferentes una concentración disminuida de la serotonina y de sus metabolitos, como el *5 hidroxindolacético*, en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con Fibromialgia al compararlos con pacientes con artritis reumatoide y controles sanos<sup>49,50</sup>.

Otros *metabolitos del triptófano* se han encontrado en concentraciones normales en plasma y con pequeñas anomalías en el LCR. Russell y su grupo<sup>186,187</sup>, recientemente han medido mediante espectrometría de masas, las concentraciones plasmáticas de dos metabolitos del triptófano, como son la *quinurenina* y la *3 hidroxiquinurenina*, no encontrando diferencias significativas entre los pacientes con Fibromialgia y los controles sanos, aunque en los pacientes con Fibromialgia se correlacionaron inversamente las concentraciones plasmáticas de serotonina y de quinurenina<sup>186</sup>.

En el *líquido cefalorraquídeo* no ocurre exactamente igual.; los pacientes con Fibromialgia presentan una concentración más baja de triptófano y más alta de quinurenina que los controles sanos. Sin embargo, su siguiente metabolito, la 3 hidroxiquinurenina, estaba



sensiblemente disminuida, más del 50%, en los pacientes con Fibromialgia que en los controles sanos<sup>186</sup>.



**Figura 48.** Catabolismo del triptófano.

Nosotros encontramos *una concentración plasmática del Triptófano y un cociente de transporte del mismo disminuidos* en relación a los controles sanos. El triptófano, como es sabido, es un aminoácido esencial, que se obtiene de la dieta tras la digestión de proteínas de origen vegetal y animal. Es absorbido por vía digestiva y distribuido por todo el organismo por vía hemática, donde circula unido a las proteínas.

La primera pregunta que surge es: *¿ las alteraciones en las concentraciones plasmáticas del triptófano, pueden alterar los niveles de serotonina en el Sistema Nervioso*

*Central* ?. Para contestar a esta pregunta emplearemos algunos de los conceptos que ya utilizamos en la introducción. Lo primero a tener en cuenta es que la síntesis de serotonina es una reacción generadora de flujo, y como ocurre en este tipo de reacciones tiende a la saturación con la vía del sustrato. Por lo tanto, las modificaciones en las concentraciones plasmáticas del triptófano pueden dar lugar a cambios en las concentraciones de serotonina en el Sistema Nervioso Central. Aún más, cualquier tejido, como por ejemplo el hígado a través de su metabolismo, el intestino mediante su absorción o el músculo mediante el metabolismo de los aminoácidos ramificados, que influya sobre las concentraciones del triptófano podrá influir sobre los niveles de serotonina en el SNC. Esto no es más que la aplicación del control lógico metabólico.

Como es lógico, el organismo tiene unos mecanismos de control, para mantener más o menos constantes los niveles de triptófano en plasma y que el SNC no este sometido a grandes fluctuaciones. El primer mecanismo es en el hígado mediante la 2,3 DIO, que oxida el triptófano hacia la vía del acetyl-CoA. Esta enzima tiende a la saturación con la vía del sustrato, y esta regulada por los niveles de triptófano en plasma y la acción de determinadas hormonas ( corticoides, insulina,...). Si controlamos la velocidad de su síntesis y degradación, controlaremos los niveles de triptófano en plasma. Además, esta enzima tiene una vida media corta ( 2 horas aproximadamente ), con lo que su actividad puede ser rápidamente controlada, regulando rápidamente los niveles del aminoácido.

Lógicamente, el SNC también dispone de mecanismos de defensa para las fluctuaciones en la disponibilidad del triptófano. Ya vimos en la introducción que el triptófano atraviesa las membranas celulares mediante un mecanismo de transporte activo Na dependiente, y que comparte de forma competitiva con los otros grandes aminoácidos neutros. Por lo tanto, la velocidad de transporte a través de la barrera hematoencefálica

depende tanto de los niveles del triptófano en plasma como de la concentración de los otros aminoácidos neutros que comparten el mismo sistema<sup>130-131</sup>. El mismo sistema de transporte es el que se utiliza para atravesar las células nerviosas, pero con una peculiaridad, y es que para defenderse de las concentraciones bajas su capacidad de transporte es sensiblemente más alta (cuatro veces) que la barrera hematoencefálica<sup>131</sup>.

También es interesante, por las implicaciones terapéuticas, como se comporta el SNC ante un aumento de la concentración plasmática del triptófano. Parece lógico pensar, que una concentración aumentada de este aminoácido en plasma aumentara la concentración del aminoácido en el cerebro; esto provocara el aumento de la velocidad de la síntesis y la concentración en el cerebro de serotonina, lo que incrementará la velocidad de liberación del neurotransmisor (o la cantidad de neurotransmisor que es liberada) en la sinapsis, lo que dará a cambios en las funciones reguladas por la serotonina. El cambio preciso de la función depende de la área/s del cerebro en que el cambio en la concentración de la serotonina tiene lugar. A pesar de lo lógico de este razonamiento y de que no existen una línea de evidencias en contra, es posible que esto no ocurra exactamente así.

Grahame-Smith<sup>134</sup> en estudios realizados en ratas, mostró que los efectos sobre la conducta como por ejemplo la hiperreactividad, solo tiene lugar cuando se administra el triptófano conjuntamente con inhibidores de la monoaminoxidasa. Ni el triptófano ni los inhibidores de la monoaminoxidasa aisladamente son capaces de producir cambios en la conducta. Estos hechos posiblemente se expliquen, porque cualquier incremento en las concentraciones por encima de lo normal de la serotonina deben ser degradados por el sistema de monoaminoxidasa; por esta razón, solo cuando es inhibido el sistema de la aminoxidasa, es posible incrementar suficientemente las concentraciones de serotonina para influenciar su liberación (la velocidad o la cantidad) desde las terminaciones nerviosas

sinápticas para producir cambios en la conducta. Estudios desarrollados en cortes de cerebro de rata<sup>136</sup> han demostrado que aumentos en la concentración de triptófano en el medio de incubación mejoran la velocidad de síntesis, pero no aumenta cantidad de serotonina liberada sino se tratan los tejidos con inhibidores de la monoaminoxidasa. Actualmente esta bastante aceptada la idea de que los aumentos de la síntesis de serotonina no necesariamente mejora la velocidad de liberación de la misma en la sinapsis; el exceso de serotonina puede ser acumulado y almacenado por las vesículas presinápticas o metabolizado por el sistema de la monoaminoxidasa. Ternaux y cols<sup>137</sup> mostraron que la concentración de 5-hidroxi-indolacético en el cerebro, el producto de degradación de la serotonina, puede estar elevado sin que se incremente la velocidad de liberación de serotonina en la sinapsis.

Después de repasar brevemente algunos conceptos sobre las reacciones metabólicas y en concreto sobre el metabolismo del triptófano. *¿ Como podemos hacer encajar estos conocimientos con las investigaciones llevadas a cabo en la Fibromialgia ?*.

En primer lugar, parece que los resultados obtenidos en nuestro trabajo, *disminución de las concentraciones plasmáticas y el cociente de transporte del triptófano*, no son discordantes con los resultados obtenidos sobre el metabolismo del triptófano en la Fibromialgia.

A nivel del Sistema Nervioso Central, *la biodisponibilidad del triptófano esta disminuida*, por la disminución de su concentración plasmática y de su cociente de transporte, lo cual da lugar a un menor sustrato para la vía metabólica de la serotonina a nivel del SNC, y por lo tanto, al tratarse de una reacción de no equilibrio, una disminución de la concentración de la serotonina y sus metabolitos. Este hecho esta confirmado al comprobarse que los pacientes con Fibromialgia en comparación con los controles sanos, presentan unos niveles más bajos de serotonina y sus derivados, como el 5 hidroxi-indolacético, en el líquido cefalorraquídeo<sup>49-50</sup>, así como del triptófano y de algunos de sus metabolitos.

*¿ Que es lo que determina esta disminución de la concentración plasmática de Triptófano ?*. De acuerdo a nuestro estado actual de conocimientos las posibilidades no son muy amplias. El triptófano es un aminoácido esencial, y por lo tanto, no es susceptible de

---

biosíntesis en el hombre; lo que nos deja pocas posibilidades para explicarla; un déficit de aporte, una alteración en la absorción o bien el consumo excesivo por alguna vía metabólica.

*Tabla.XLII. Sistemas de transporte de los aminoácidos en las membranas celulares en los tejidos de los mamíferos.*

<i>Sistemas de transporte</i>	<i>Aminoácidos</i>
<i>Sistema A</i>	Alanina, glicina, prolina, serina, metionina.
<i>Sistema ASCP</i>	Alanina, serina, cisteina, prolina.
<i>Sistema L</i>	Leucina, isoleucina, valina, fenilalanina, metionina, tirosina, triptófano.
<i>Sistema Ly</i>	Lisina, arginina, ornitina, histidina.
<i>Sistema Dicarboxilato</i>	Glutamato, aspartato.
<i>Sistema <math>\beta</math></i>	Taurina, $\beta$ -alanina.
<i>Sistema N</i>	Glutamina, asparagina, histidina.

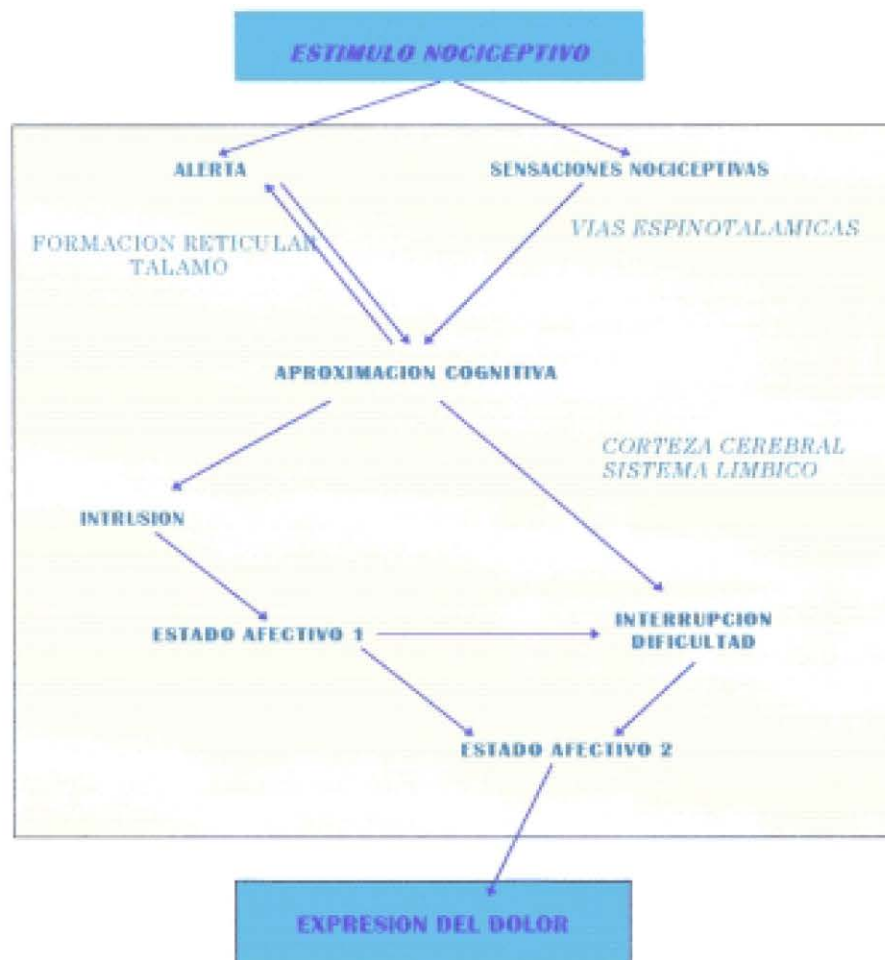
En *relación con el déficit de aporte*, no existen estudios en este sentido pero hay algunos datos que nos hacen pensar que la alteración no se encuentra en este nivel. El hecho tal vez menos importante en este sentido es que la Fibromialgia no tiene las características de una enfermedad carencial. No obstante, Moldofski<sup>107</sup> basándose en los resultados del trabajo ya citado, en el que encontró que existía una correlación inversa entre las concentraciones de triptófano libre en plasma y la severidad de la sintomatología, postuló que la administración de un suplemento de triptófano a los pacientes con Fibromialgia daría lugar a obtener mejoría en su sintomatología, pero por desgracia ocurrió más bien al contrario, ya que los pacientes sufrieron un empeoramiento de su sintomatología<sup>107a</sup> Ningún otro autor ha intentado reproducir estos hallazgos.

Otra posibilidad, sería la existencia de *una alteración en la absorción del triptófano*. El triptófano es absorbido de la luz intestinal después de la hidrólisis de las proteínas por la acción de las enzimas. Esta absorción se realiza a través de un sistema de transporte activo Na dependiente, y en el que compite con los otros grandes aminoácidos neutros. El sistema de transporte es semejante al que se utiliza en otras células ( hepáticas, neuronas,...). Nuestro estudio aporta algunos datos en este sentido, ya que no esta sólo disminuido el triptófano, sino que otros de los grandes aminoácidos neutros como la valina, leucina, isoleucina y fenilalanina que comparten el mismo sistema de transporte, también se encuentran disminuidos.

Otra posibilidad, que en principio es muy atractiva, es que se produjese a *nivel hepático una activación*, como por ejemplo por la inducción hormonal, *de 2,3 dioxigenasa (2,3 DIO)*, para dar lugar a la vía de las quinureninas. Teóricamente, esta posibilidad es muy interesante, se sabe que los pacientes tratados con interferon presentan un cuadro de dolores musculoesqueléticos generalizados y cansancio que se asemeja a los síntomas que refieren los pacientes con Fibromialgia. En estos pacientes se ha comprobado un aumento de la actividad de la 2,3 DIO inducida por el interferon<sup>188</sup> que aumenta la actividad de la vía del triptófano a la quinurenina, toda vez que al tratarse de una reacción de no equilibrio, la Km depende de la concentración de la enzima, dando lugar a una disminución de la concentración plasmática del triptófano y un aumento de la concentración de las quinureninas. Por desgracia, en los pacientes con Fibromialgia no parece que esto ocurra. Russell y su grupo<sup>186</sup>, en una comunicación preliminar no han encontrado elevados las concentraciones plasmáticas de la quinurenina en relación con los controles sanos. Aunque, este dato hay que tomarlo con cautela, toda vez que un hecho comprobado que los pacientes con Fibromialgia presentan unas concentraciones plasmáticas disminuidas del triptófano, cabría esperar también una reducción de la concentración de sus metabolitos como las quinureninas. Para apoyar este último dato, Russell encontró un coeficiente de correlación alto e inverso entre los niveles plasmáticos de la quinurenina y de la serotonina.

Agotando todas las posibilidades, el *triptófano puede desviarse a otra vía metabólica*, en principio no existe ningún argumento que la sustente y si algunos que no la hacen muy verosímil. La principal vía de degradación del triptófano es la de la quinurerina, y sólo cuando esta saturada, bien por exceso de sustrato o un déficit enzimático se deriva a otras vías como la nicotinamida. Ninguna de estas posibilidades parecen darse en los pacientes Fibromialgia. Todos los cambios podrían ser explicados porque la disminución del sustrato daría lugar a una disminución de los productos que surgen de la reacciones generadoras de flujo, en este caso la serotonina.

En nuestro estudio, igual que en de Russell, no encontramos correlaciones entre la severidad del dolor, medida a través de una escala analógica visual, y las concentraciones plasmáticas del triptófano, aunque nosotros si encontramos relación inversa con otro parámetro que sirve para evaluar el umbral al dolor, como es medida a través de la exploración de los puntos control (NCP y PCP). Esto puede tener varias explicaciones, tal vez la más lógica es que no se pueden equiparar nocicepción y dolor. En la nocicepción , existe una estipulación de un receptor y su transmisión al SNC, mientras que en el dolor existe una interpretación cognitiva de la nocicepción y su expresión como una conducta, dependiendo de condicionamientos afectivos, sociales... Estos hechos hacen que la medida del dolor sea muy difícil y los instrumentos utilizados, escala analógica visual, no tenga una fiabilidad excesivamente alta. Los niveles del triptófano se correlacionan inversamente con otros síntomas como la fatiga, las dificultades para realizar su trabajo o una peor puntuación en la capacidad funcional (HAQ), o alteraciones en la conducta, como pueden ser una puntuación elevada en diferentes escalas del SCL-90, o en la puntuación global del GSI. El significado clínico de estas alteraciones en el metabolismo del triptófano son difíciles interpretar.



**Figura 49. Diferencias entre dolor y nocicepción.**

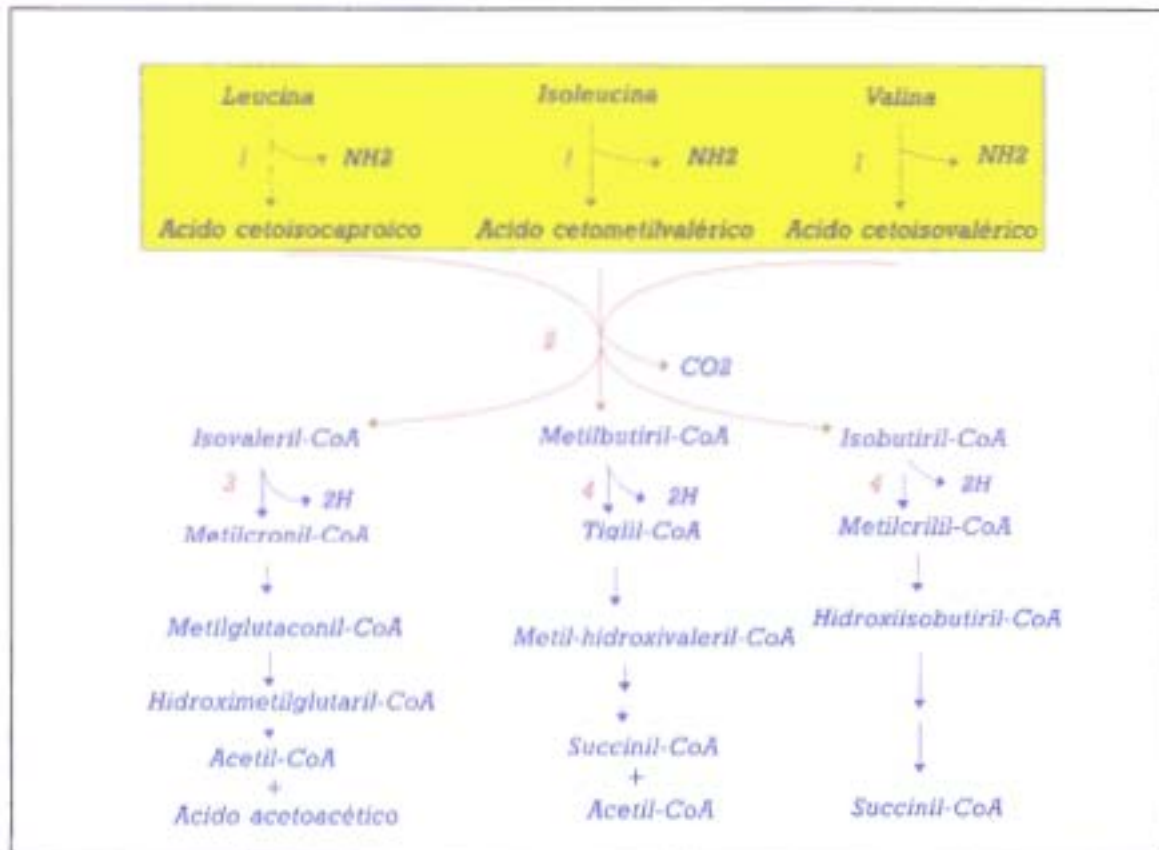
Otra alteración que nos encontramos es una disminución de todos los aminoácidos ramificados, **leucina, isoleucina y valina**.

## AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS

Los pacientes con Fibromialgia con gran frecuencia refieren síntomas musculares, como dolor muscular, fatigabilidad, dificultad para realizar trabajos repetitivos....., jugando el músculo



mismo un papel importante dentro del Síndrome. Los aminoácidos ramificados son los únicos aminoácidos, *cuyo metabolismo es fundamentalmente periférico, y sobre todo a nivel muscular.*



**Figura 50.** Catabolismo de los aminoácidos ramificados. Las tres primeras reacciones son comunes y son catalizadas por las siguientes enzimas ; el cuadro amarillo, tiene lugar la primera reacción, la transaminación que tiene lugar por la aminotransferasa de los aminoácidos ramificados (1); la segunda es una decarboxilación oxidativa, y tiene lugar por el complejo dehidrogenasa de los  $\alpha$  cetoácidos de los aminoácidos ramificados (2); luego tiene lugar una deshidrogenación o bien por la dehidrogenasa del isovaleril-CoA (3) o la dehidrogenasa de los  $\alpha$  metil de cadena ramificada acil CoA(4). Después de estos pasos comunes cada uno de los aminoácidos sigue una vía diferente.

Los aminoácidos ramificados , valina, leucina e isoleucina, tienen propiedades metabólicas y efectos metabólicos que pueden tener importantes implicaciones en la

Fibromialgia. *Primero*, su metabolismo inicial ocurre en la periferia, como ya dijimos anteriormente, especialmente en los músculos esqueléticos más que en el hígado, quizás sorprendentemente, esto puede tener una importancia particular tanto para el músculo, como para otros tejidos y órganos. *Segundo*, uno o más de los aminoácidos ramificados pueden ejercer un efecto regulatorio sobre la velocidad de degradación de las proteínas y síntesis en los músculos esqueléticos. *Tercero*, los aminoácidos ramificados se transportan hacia el cerebro mediante un sistema de transporte específico para los grandes aminoácidos neutros, existiendo una competencia entre los aminoácidos ramificados y los aminoácidos aromáticos; por consiguiente, al establecerse esta competencia, la misma puede influenciar en la velocidad de síntesis de algunos neurotransmisores monoamínicos y, por esta razón, la concentración de tales neurotransmisores, como ocurriría con la serotonina, dopamina, noradrenalina o adrenalina, entre otros. *Cuarto*, los aminoácidos ramificados como respuesta a las situaciones de estrés sufren un intenso catabolismo a nivel muscular, tanto los aminoácidos plasmáticos como los procedentes de la degradación de las proteínas miofibrilares.

Existen varias explicaciones posibles para esta disminución de las concentraciones plasmáticas de la leucina, isoleucina y la valina.

La primera explicación posible, y tal vez la más evidente, es que *existe una alteración del sistema de transporte de los grandes aminoácidos neutros, el sistema L o LLNA*. En nuestro trabajo nos encontramos una disminución de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos ramificados, pero también de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos aromáticos, que comparten el mismo sistema de transporte, no siendo aventurado suponer que la alteración este localizada a este nivel. Por desgracia, tenemos muy poca información de como se comporta el Sistema de transporte de los grandes aminoácidos neutros "in vivo"<sup>189</sup>. Sin embargo, si añadimos lo que antes comentamos, de la falta aparente

de causa para la disminución de la concentración plasmática del triptófano, al no existir alteraciones en sus posibles vías metabólicas da más fuerza a esta hipótesis. Esta alteración del sistema de transporte no sabemos si es primaria o secundaria a alguna otra causa.

Sin embargo, no es la única explicación posible. El músculo esquelético en condiciones normales tiene un balance nitrogenado positivo, pero como hemos visto anteriormente en algunas condiciones especiales, como por ejemplo aquellas que *suponen estrés, este balance se invierte y se hace negativo*. Este balance negativo, es a expensas fundamentalmente del aumento de degradación de las proteínas miofibrilares, y especialmente a expensas del catabolismo de los aminoácidos ramificados, que ceden su nitrógeno en forma de alanina y glutamina. En estas situaciones por efecto de las hormonas del estrés se produce también una inhibición de la síntesis de proteínas.

En los pacientes con Fibromialgia, se constatado repetidamente que presentan un empeoramiento de su sintomatología clínica cuando están sometidos a situaciones de estrés físico o psíquico<sup>59-61</sup>. Este hallazgo no es sólo clínico, sino que también se ha comprobado que existen perturbaciones en sistema hormonal del estrés. Entre estas alteraciones se encuentran un sistema simpático alterado, como lo demuestra el aumento de la eliminación urinaria de la noradrenalina o del aumento de la concentración plasmática de la dopamina y la noradrenalina en los pacientes con Fibromialgia<sup>57-58</sup>, o las alteraciones encontradas en el sistema CRH-ACTH-cortisol<sup>65</sup>.

El *sistema del estrés* es por si mismo capaz de alterar las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos, y esta disminución ocurre tanto ante el estrés físico como psíquico. Varios estudios llevados a cabo recientemente en voluntarios sanos<sup>190,191</sup> nos ha permitido

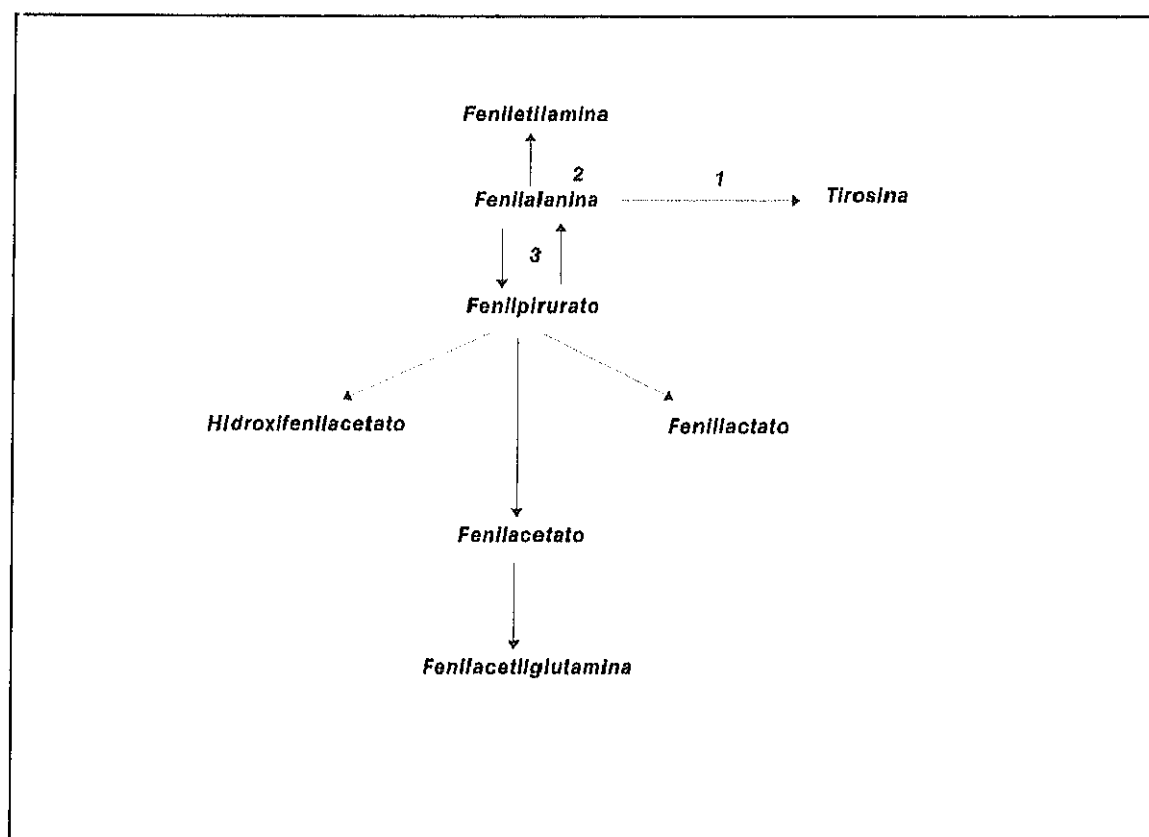
---

conocer mejor como es el flujo de aminoácidos tanto a nivel de la circulación transesplácica como en la circulación transmuscular como respuesta a la administración de las hormonas del estrés.

Hammarqvist y su grupo<sup>192</sup>, realizaron un estudio en controles sanos, en que se les administró por vía parenteral una infusión con hormonas del estrés, noradrenalina, corticoides y glucagon a dosis semejantes a las encontradas en las situaciones de estrés, encontrando una disminución de la concentración de los aminoácidos, tanto a nivel plasmático como muscular. En el músculo hubo una disminución de los aminoácidos ramificados, básicos y esenciales, no habiendo alteraciones en los aromáticos, y en plasma una disminución de los ramificados, aromáticos excepto el triptófano, básicos y esenciales. Las alteraciones encontradas en plasma son muy semejantes a las encontradas por nosotros en los pacientes con Fibromialgia y a las encontradas por Essen y su grupo en los pacientes sometidos a cirugía<sup>193</sup>. En el estudio de Hammarqvist, también encontró una disminución de la síntesis de proteínas a nivel muscular tras la infusión de las hormonas del estrés, como lo demuestra una disminución de la concentración de los ribosomas y polirribosomas, y de la proporción de polirribosomas, determinando que la disminución de aminoácidos en el músculo no es sólo función de un aumento del catabolismo, sino también a la disminución de la síntesis.

Nuestro estudio también existen datos que nos permiten pensar que tal vez las hormonas del estrés tengan alguna influencia en los niveles de aminoácidos en plasma. En nuestro estudio, el perfil de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos es muy semejante al encontrado por Hammarqvist. Nosotros encontramos correlaciones negativas entre las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos ramificados, y en menor medida de los aromáticos con el cansancio y de la dificultad para realizar trabajos que presentan este tipo de enfermos, expresando tal vez, la alteración metabólica que tendría lugar en el músculo como consecuencia de la degradación de las proteínas miofibrilares. Por el contrario, las

concentraciones plasmáticas de los aminoácidos ramificados, se correlacionaron positivamente con la exploración del umbral al dolor mediante la valoración de los puntos sensibles al dolor y de los puntos control. Esto se podría explicar por que los aminoácidos ramificados compiten por el mismo sistema de transporte con el triptófano para atravesar la barrera hematoencefálica.



**Figura 51.** Se esquematizan las principales vías metabólicas de la Fenilalanina. En condiciones normales la principal vía metabólica es la hidroxilación por medio de Fenilalanina hidroxilasa para dar lugar a la L-tirosina (mayor vía metabólica), otras vías menores son la transaminación (3) y la de la descarboxilación (2).

En nuestro estudio encontramos también disminuida la concentración plasmática de fenilalanina. La fenilalanina es un aminoácido esencial que se obtiene de la dieta, y al que se pueden aplicar todas las consideraciones del control lógico metabólico que hemos expuesto

hasta ahora. La fenilalanina sigue tres vías metabólicas fundamentalmente, la más importante es la de L-Tirosina, y las otras dos accesorias son : la de la feniletilalanina y la de la fenilacetilglutamina.

La primera explicación lógica a esta disminución de la concentración plasmática de la fenilalanina, es la existencia de una alteración en su sistema de transporte que es el mismo que utilizan el resto de los grandes aminoácidos neutros.

Sin embargo, pueden existir otras explicaciones, ya hemos visto que la principal vía metabólica de la Fenilalanina es la L-tirosina. Este aminoácido es el precursor de un buen número de aminas biógenas, como la adrenalina, noradrenalina y dopamina que sirven de mediadores del sistema simpático

En este tipo de paciente hemos visto que existe una hiperreactividad simpática, por lo que no es descabellado pensar que la disminución de la fenilalanina surge por una derivación hacia la vía de L-tirosina. Existen más datos indirectos que nos permiten sospechar que esto es así. La tirosina es el único aminoácido aromático cuya concentración plasmática no esta disminuida, a pesar de los numerosos argumentos que existen para sospechar que hay una alteración en el sistema de transporte de los grandes aminoácidos neutros.

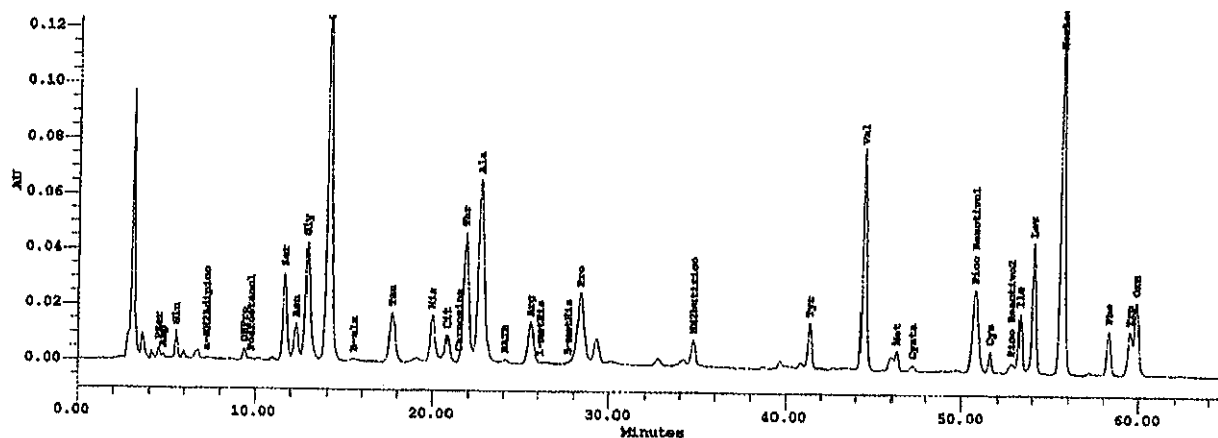
Otro hecho conocido es que los pacientes con Fibromialgia presentan unos niveles de aminas biógenas derivadas de la L-tirosina elevados en plasma y orina. La vía metabólica que da lugar a la generación de determinadas aminas biógenas, como la adrenalina, noradrenalina y dopamina, a partir de la l-tirosina es una reacción generadora de flujo, por lo que cabría esperar una disminución de los niveles del sustrato (tirosina) al producirse un aumento de sus productos derivados, Sin embargo, esto no se produce en la fibromialgia.

Por último, nos encontramos que el único cociente de transporte superior en los pacientes con Fibromialgia a los controles sanos es de la tirosina a un nivel casi significativo ( $p=0.057$ ), lo que no estaría expresando un aumento de la biodisponibilidad..

Clínicamente también nos encontramos argumentos en este sentido. Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina se correlacionaron inversamente con el dolor, el cansancio, la calidad de vida y las alteraciones de la conducta.

La disminución de la concentración plasmática de serina, podría tener que ver con una alteración en el metabolismo de los fosfatos de alta energía. Es conocido que la fosforilización de la serina es fundamental para la contracción muscular eficiente, siendo esta llevada a cabo en las mitocondrias. Como ya vimos en la introducción, en la Fibromialgia los síntomas musculares tienen un papel muy importantes en el cuadro clínico, existiendo un déficit de fosfatos de alta energía<sup>37-40</sup> que nos podría explicar en parte la sintomatología que refieren los pacientes. Esta alteración en el metabolismo energético del músculo parece deberse mas a un músculo desentrenado que a una alteración muscular o defecto metabólico.

Las alteraciones mitocondriales, morfológicas y funcionales descritas en la Fibromialgia<sup>28-32</sup>, podrían deberse a un déficit de serina o bien ocasionarlo por aumento de las necesidades de sustrato. Son necesarios mas estudios para ver si las alteraciones musculares secundarias al desuso son la causa de la disminución plasmática de la serina por un consumo excesivo, como por ejemplo ocurriría en un déficit de fosforilización o por la producción de proteínas aberrantes, o bien es al contrario, que un déficit de serina es el que determina que no se puedan producir las proteínas musculares en cantidad y calidad necesarios, dando lugar a las alteraciones morfológicas y funcionales descritas en las células musculares.



*Figura. Aminoacidograma obtenido por HPLC.*

Por último, el análisis factorial no puede ser interpretado por corrupciones. El test de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olsen, es relativamente bajo (0.4226), haciendo desaconsejable la aplicación del análisis multivariable, pues las correlaciones entre las variables no puede ser explicado por otras variables. Otros hechos que desaconsejan la aplicación de este análisis son unos coeficientes MSA bajos y un determinante de la matriz de correlaciones relativamente alto. Todos estos hallazgos hacen que no se pueda aplicar. Sin embargo, de la matriz de correlaciones podemos observar los coeficientes de correlación altos entre los grandes aminoácidos neutros.

Los pacientes con Fibromialgia presentan una vida llena de dolor y malestar físico y psíquico, con las repercusiones personales, familiares y sociales que estas situaciones conllevan. Los niveles de calidad de vida en estos enfermos son iguales o incluso peores que los que refieren los pacientes con enfermedades graves como la artritis reumatoide, la diabetes mellitus insulínica o la obstrucción crónica del flujo aéreo, a pesar de que



los pacientes con Fibromialgia no presentan alteraciones importantes en la exploración física, las pruebas de laboratorio o radiológicas.

Esta falta aparente de alteraciones orgánicas ha hecho que una parte importante de la profesión médica considere que las molestias que refieren estos enfermos son de origen funcional, incluso la equiparen al reumatismo psicógeno, no prestándole gran interés. Esto ha hecho que los estudios sobre la Fibromialgia hayan sido relativamente escasos hasta hace poco. Sin embargo, cuando en los últimos años se ha despertado el interés y se han comenzado a realizar estudios, cada vez se encuentran más alteraciones, sobre todo neuroendocrinas como hemos podido ver a lo largo de este trabajo, que podrían justificar el cuadro clínico que presentan estos enfermos.

Un ejemplo que ha de servirnos como paradigma en el estudio de la Fibromialgia es lo ocurrido con el cretinismo. Hasta principios de este siglo, se consideraba al cretinismo como una forma de retraso mental; el descubrimiento de que el origen de la enfermedad estaba en los niveles bajos de las hormonas tiroideas sirvió para dar “vida” a unas personas que la sociedad desahuciaba a un manicomio de por vida.

Nuestro estudio pretende ser un grano de arena más en el conocimiento de la enfermedad. Hemos encontrado que existe un trastorno del metabolismo del triptófano, reducción de los niveles plasmáticos y de su cociente de transporte, implicando posiblemente que la disminución de los niveles de serotonina que presentan estos enfermos pueda estar ocasionada por una disminución del sustrato antes de atravesar la barrera hematoencefálica. Ahora resta por profundizar en cuales son las causas de estas disminuciones. Asimismo,

hemos podido observar que esta disminución en los niveles de triptófano tiene repercusiones clínicas, como son la disminución del umbral al dolor que presentan estos enfermos o las alteraciones de la conducta.

También hemos observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de otros aminoácidos como la lisina , serina, leucina, isoleucina, valina y fenilalanina. Esta disminución de la mayoría de los grandes aminoácidos neutros, nos permite sospechar que tal vez pudiera existir una alteración en los mecanismos de transporte para estos aminoácidos.

Nuestro trabajo nos abre las puertas para seguir profundizando en el conocimiento de este síndrome, lo que nos permitirá comprender mejor los mecanismos etiopatogénicos que tienen lugar en el mismo. Solo a través de este conocimiento podremos llegar a aliviar las molestias que refieren estos enfermos.

---

## **V. CONCLUSIONES**

---



*1.-En nuestro estudio, los pacientes con Fibromialgia presentaron una disminución de las concentraciones plasmáticas de siete aminoácidos: triptófano, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, serina y lisina; en comparación con los controles equiparables en edad y sexo.*

*2.-Los pacientes con Fibromialgia, tienen un déficit generalizado de los grandes aminoácidos neutros, tanto de los ramificados como de los aromáticos. Esto podría significar la existencia de una alteración en el sistema de transporte LLNA.*

*3.- En nuestro estudio encontramos, además de la disminución de las concentraciones plasmáticas de triptófano, otros trastornos de su metabolismo, como la disminución de su cociente de transporte, lo que determina una menor biodisponibilidad para la síntesis de serotonina a nivel tisular.*

*4.- La disminución de la concentración plasmática de triptófano, se correlacionó con un umbral del dolor disminuido, alteraciones de la conducta y peores niveles de calidad de vida.*

*5.- Las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos ramificados se correlacionaron positivamente con el umbral al dolor que presentaban los pacientes con Fibromialgia, expresando posiblemente la competencia existente en el mecanismo de transporte entre estos aminoácidos y el triptófano.*

*6.- La fatiga, la mala calidad del sueño y las dificultades para el trabajo que refieren los pacientes con Fibromiañgia, esta influida por las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos ramificados.*

*7.- Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina, se correlacionaron inversamente con el cansancio, la calidad de vida y los transtornos de conducta, que refieren estos pacientes.*

---

## **VII. BIBLIOGRAFIA**

---

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS  
TITULADA LOS ANIMACIONES Y EL SINDROME  
PSICOPATOLÓGICO: SU POSIBLE PAPEL PATOGÉNICO  
DE LA QUE ES AUTOR DON RAMÓN RODRÍGUEZ FRANCO

SE OBTUVO POR <sup>UNANIMIDAD</sup> MAYORIA LA CALIFICACION DE APB CON LA VOTE UNANIMIDAD

Madrid, 3 de OCTUBRE de 1996

El Presidente,

El Vocal,

El Vocal

El Vocal

Secretario

*Carlos Vazquez*



1. Gerwin R.D.. *The clinical assesment of myofascial pain*. En DC Turk y R Melzack (Eds). *Handbook of pain assesment*. Guilford Press. N. York 1992.
2. Badley E.M., Rasooly Y, Webster GK: *Relative importance of musculoskeletal disorders as a cause of chronic health problems, disability, and health care utilitation: finding from 1990 Ontario Health survey*. *J. Rheumatology* 1994, 21:505-514.
3. Croft P., Rigby AS, Bosivell R, Scholum J, Siman A: *the prevalence of chronic widespread pain in population*. *J. Rheumatology* 1993, 20:710-3.
4. Wolfe F. *Fibromyalgia: the clinical Syndrome*. *Rheum Dis Clin North Am* 1989, 15(1):1-18.
5. Makela M, Heliovaara M: *Prevalence of Fibromyalgia in the finnish population*. *BMJ* 1991, 303:216-9.
6. Raspe H. *Rheumaepidemiologie in Europe*. *Soz Preventimed* 1992, 37:168-78.
7. Smythe HA: *The fibrositis Syndrome: A historical perspective*. *J Rheumatol* 1989, 19:2-6.
8. Smythe HA: *Fibrositis and other musculoskeletal syndrome*. En *Textbook of Rheumatology*. 2º Ed. Editado po WN Kelly. Ed Harris Jr., S Ruddy, CB Sledge. Philadelphia, WB Saunders, 1985.
9. Travells J: *Referred pain of skeletal muscle*. *NY State J Med* 1952, 55:331-9.
10. Travells J, Simons DG: *Myofascial Pain and Dysfunction: The trigger point manual*. Baltimore Willians ans Wilkins Ed. 1983.
11. Boland EW: *Psychogenic Rheumatism. The musculoskeletal expression of psychoneurosis*. *Ann Rheum Dis* 1947, 6:195-203.
12. Hench PK: *Nonarticular rheumatism, Twenty-second rheumatism review: review of the american and English literature for the years 1973 and 1974*. *Arthritis Rheum (suppl)* 1976, 19:1081-9.
13. Smythe HA, Moldofsky H: *Two contributions to understanding the "Fibrositis" Syndrome*. *Bull Rheum Dis* 1977, 28:928-31.
14. Moldofski H, Scarisbrisk P, England R, Smythe H: *Musculoskeletal symptoms and NonREM sleep disturbance in patients with "fibrositis" syndrome and healthy subjects*. *Psychosom Med* 1975, 37:341-51.
15. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DM, Tugwell P: *The American College of Rheumatology 1990 .Criteria for the Clasifcation of Fibromyalgia Report of the multicenter Criteria Committee*. *Arthritis Rheum*. 1990, 3:160-72.

16. Rodríguez Franco RJ. Concepto del Síndrome Fibromiálgico. En *Fibromialgia*. Ed. Mulero J. ICN. Barcelona 1994.
17. Yunus MB: *Fibromyalgia syndrome: a need for uniform classification*. *J Rheumatol* 1983, 10: 841-4.
18. Wolfe F: *Fibromyalgia*. *Rheum Dis Clin North Am* 1990, 16:681-98.
19. McCain GA, Scudds RA: *The concept the primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical value, relation and significance to other musculoskeletal syndromes*. *Pain*, 1988, 33:273-87.
20. Hench PK: *Evaluation and differential diagnosis of Fibromyalgia*. *Rheum Dis Clin North Am* 1989, 15(1):19-29.
21. Granges G, Zilko P, Littlejohn OG: *Fibromyalgia Syndrome: Assesment of severity of the condition 2 years after diagnosis*. *J. Rheumatol* 1994, 21:523-9.
22. Henriksson C, Gundmark I, Bengtsson A, EK AC: *Living whith fibromyalgia*. *Clin J Pain* 1992, 8:138-144.
23. Henriksson C.: *Longterm effects of fibromyalgia on everyday life*. *Scand J Rheumatol* 1994, 23:36-4.
24. Cohen ML, Quintner JL: *Fibromyalgia syndrome, a problem of tautology*. *Lancet* 1993, 342:906-909.
25. Yunus MA, Masi AT, Aldag JC: *A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: Clinical features and associations with other functional syndromes*. *J Rheumatol* 1989, 16 (suppl 19):62-7.
26. Klein R, Bansch M, Berg PA: *Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome*. *Psychoneuroendocrinology* 1992 17(6):593-8.2.
27. Yunus MB: *Clinical features, laboratory test diagnosthic and patophysiological mechanisms*. En *Myofascial pain and Fibromyalgia. Trigger point managenent*. De Rachin ES. Moslet De. Londres 1994.
28. Elert JE, Rantapaa Dahlqvist SB, Henrikson-Larsen K, Gerdle B: *Increased EMG activity during Short pauses in patients primary fibromyalgia*. *Scand J Rheumatol*.1989, 18:321-3..
29. Stokes MJ, Colter C, Klestov A, Cooper RJ: *Normal paraespinal muscle electromyographic fatigue characteristics in patients with primary Fibromyalgia*. *Br. J Rheumatol* 1993, 32(8):711-6.

30. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol* 1993, 22(3):124-130.
31. Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B: Histologic abnormalities in muscle from patients with certain types of Fibrositis. *Lancet* 1986, 1:755-7.
32. Bengtsson A, Henriksson KG, Larson J: Muscle biopsy in primary Fibromyalgia: light microscopical and histochemical finding. *Scand J Rheumatol*, 1986, 15:1-6.
33. Jacobsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B: Single cell morphology of muscle in patients with chronic muscle pain. *Scand J Rheumatol* 1991, 20:336-43.
34. Yunus MB, Kalyan-Raman UP: Muscle biopsy findings in primary fibromyalgia and another forms of nonarticular rheumatism. *Rheum Dis Clin North Am* 1989, 15(1):115-34.
35. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P: Muscle oxygen pressure in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986, 15:165-73.
36. Bennet RM, Clark SR, Golberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, Specht D: Aerobic fitness in patients with fibrositis: a controlled study of respiratory gas exchange and <sup>133</sup>Xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989, 32:454-60.
37. Bengtsson A, Henriksson KG, Larson J: Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986, 29:817-21.
38. Burt CT, Glonek T, Barany M: Analysis of phosphate metabolites, the intracellular Ph, and the state of adenosine triphosphate in intact muscle by phosphorus nuclear magnetic resonance. *J Biol Chem* 1976, 251:2584-91.
39. Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Andersson JJ, Skrinar G, LePoole SR, Zerbini CAF, De Luca C, Jolesz F: Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle metabolism. *Arthritis Rheum* 1994, 37:794-800.
40. Jubrias SA, Bennett RM, Klug GA: Increased incidence of a resonance in the phosphodiester region of <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectra in the skeletal muscle of Fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 1994, 37:801-7.
41. Bennett RM: Beyond fibromyalgia: ideas on etiology and management. *J Rheumatol* 1989, 16:131-6.
42. Littlejohn GO: Fibrositis / Fibromyalgia in the workplace. *Rheum Dis Clin North Am* , 1989, 15:45-60.
43. Caro XJ.: Is there an immunologic component to the Fibrositis syndrome?. *Rheum Dis Clin North Am* 1989, 15(1):169-86.

44. Benneth Rm, Clark SM, Campbell SM: Symptoms of Raynaud's Syndrome in patients with Fibromyalgia: A study utilizing the Nielsen Test, digital photoplethysmography and measurements of platelets 2 adrenergic receptors. *Arthritis Rheum* 1991, 34:15-21.
45. Qiao zg, Vaeroy H, Morkrid L: Electrodermal and microcirculatory activity in patients with Fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold presor test. *J Rheumatol* 1991, 18:1383-9.
46. Bengtsson A, Bengtsson M: Regional Sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain* 1988, 33:161-167.
- 47a .Bengtsson A, Bengtsson M, Jorfeldt L: Diagnostic epidural opioid blockade in primary Fibromyalgia at rest and during exercise. *Pain* 1989, 39:171-180.
47. Russel IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Wall K : Serum amino acids in Fibrositis /fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol*, 1989, 16:158-64.
48. Yunus MA, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC.: Plasma tryptophan and other Amino acids in primary fibromyalgia: A controled study. *J Rheumatol* 1992, 19:90-94.
49. Houvenagel E, Forzy G, Leloire O, Gallois P, Hary S, Hautecoeur P, Convain L, Henniaux M, Vincent G, Dhondt JL: Cerebrospinal fluid monoamines in primary fibromyalgia. *Rev Rhum* 1990, 35:550-556.
50. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F: Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992, 35:550-556.
51. Russel IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM et als: Platelet 3H imipramine uptake receptor density and serotonin levels in patients with Fibromyalgia/Fibrositis Syndrome. *J Rheumatol* 1992, 19:104-109..
52. Yunus MB, Denko CW, Masi AT: Serum beta endorphin in primary fibromyalgia syndrome: A controlled study. *J Rheumatol* 1986; 13:183-186.
53. Vaeroy H, Helle R, Forre O, et al: CSF levels of bet-endorphin in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1988, 15:1804-1806.
54. Vaeroy H, Nyberg F, Terenius L: No evidence for endorphin deficiency following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg-Phe. *Pain* 1991, 46:139-143.
55. Reynolds WJ, Chiu B, Inman RD: Plasma substance P in fibrositis. *J Rheumatol* 1989, 15:1802-1803.

56. Vaeroy H, Helle R, forre O et al: Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: New features for diagnosis. *Pain*; 1988, 32:21-26.
57. Hamaty C, Valentine JL, Howard R et al: The plasma endorphin, prostaglandin and catecholamine profile of patients with fibrositis treated with cyclobenzaprime and placebo: a 5-month study. *J Rheumatol*. 1989; 16 (supl):S478
58. Yunnus MB, Dailey JW, Aldag JC et al: Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: A controled study. *J. Rheumatol* 1992, 19:95-97.
59. Dailey PA, Bishop GD, Russell IJ, Fletcher EM: Psychological stress and the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1990;17:1380-1385.
60. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT: Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34:15-21.
61. Uveges JM, Parker JC, Smarr KL, McGowan JF, Lyon MG, Irvin WS, Meyer AA, Buckelew SP, Morgan RB, Delmonico RL, Hewett JE, Kay DR: Psychological symtoms in primary fibromyalgia syndrome: Relationship to pain, life stress, and sleep disturbance. *Arthritis Rheum* 1990, 33(8):1279-83.
62. Yunnus MA, Masi AT, Aldag JC: A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: Clinical features and associations with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989, 16 (suppl 19):62-7.
63. Chrousos GP: Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinol Met Clin North Am* 1992; 833-859,.
64. Chrousos GP, Gold PW: The concepts of stress and stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis. *JAMA* 1992, 44-1252.
65. Griep EN, Boersma JW, Kloet R: Altered Reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*; 1993, 469-474.
66. Griep EN, Boersma JW, de kloet ET: Pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal responses to physical exercise in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Br J Rheumatol*), 1993, supl 68.
67. McCain GA, Tilbe KS: Diuranl hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*; 1989, 6(supl 19):154-157.
68. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F et al : Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain) *J Rheumatol* 1990; 17:869-873.
-

69. Neeck G, Riedel W: Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*; 1992, 19:1120-1122.
70. Bennett RB, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS: Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*; 1992, 35:1113-1116.
71. Ferraccioli G, Guerra P, Rizzi V, Baraldo M, Salaffi F, Furlanut M, Bartoli E: Somatomedin C (Insulin-like growth factor I) levels decrease during acute changes of stress related hormones. Relevance for fibromyalgia. *J Rheumatol*; 1994, 21:1332-1334.
72. Ahles TA, Yunnus MB, Riley SD, Bradley JM, Masi AT: Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1984, 27:105-11.
73. Ahles TA, Yunnus MB, Masi AT: Is chronic pain a variant of depressive disease?. The case of primary Fibromyalgia Syndrome Pain, 1987, 29:105-11.
74. Ahles TA, Khan SA, Yunnus MB, Spiegel DA, Masi AT: Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM III diagnoses. *Am J Psychiatry* 1991, 148: 1721-6.
75. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG: Fibromyalgia and major depressive disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiat.* 1985, 19: 1489-93.
76. Hudson JI, Pope HG: Fibromyalgia and psychopathology: Is fibromyalgia a form of "affective spectrum disorder". *J Rheumatol* 1989, 16(suppl19):15-22.
77. Payne TC, Leavitt F, Garron DC, Katz RS, Golden HE, Glickman PB, Vanderplate C: Fibrositis and psychologic disturbance. *Arthritis Rheum* 1982, 25:213-7.
78. Wolfe F, Cathey M, Kleinheksel S, Amos S, Hoffman R, Young D, Hawley D: Psychological status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984, 11:500-6.
79. Simmons DG: Fibrositis/Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987, 14:563-9.
80. Smythe HA, Moldofsky H: Two contributions to understanding the "Fibrositis" Syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977, 28:928-31.
81. Goldenberg DL: Psychiatric and Psychological aspects of Fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989, 15(1):105-14.
82. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT: Relationship of clinical features with psychological status in primary Fibromyalgia. *Athrititis Rheum* 1991, 34:15-21.

83. Clark S, Campbell SM, Forehand ME, Tindall EA, Bennet RM: Clinical characteristics of fibrositis II. A blinded, controlled study using standard psychological test. *Arthritis Rheum* 1985, 28:132-7.
84. Scudds RA, Rolman GB, Harth M: Pain perception and personality measures as discriminants in the classifications of Fibrositis. *J Rheumatol* 1987, 14:563-9.
85. Smythe HA: Problems with MMPI. *J Rheumatol* 1984, 11:417-418.
86. Tariot PN, Yocum D, Kalin NH: Psychiatric disorders in Fibromyalgia. *Am J Psychiat* 1986, 143:813-4.
87. Kirmayer LJ, Robbins JM, Kapusta MA: Somatization and depression in Fibromyalgia Syndrome. *Am J Psychiat* 1988, 145:950-4.
88. Drossman DA, Mckee DC, Sandler: Psychological factors in the irritable bowell syndrome. *Gastroenterology* 1988, 95:701-8.
89. Quimby LG, Block SR, Gratwick GM: Fibromyalgia: Generalized pain intolerance and manifold symptom reporting. *J Rheumatol* 1988, 15:1264-70.
90. Block SR. Fibromyalgia and the rheumatism. Common sense and sensibility. *Rheum Dis Clin North Am* 19:1993, (1):60-79.
91. Bennet RM: Fibromyalgia and the facts. Sense o nonsense. *Rheum Dis Clin North Am* 1993, 19:(1):45-59.
92. Dailey PA, Bishop GD, Russell IJ, Fletcher EM: Psychological stress and the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1990, 17(10):1380-5.
93. Hazlett RL, Haynes SN: a tyme-series analysis of the stressors -physical symptoms association. *J Behav Med* 1992, 15(6): 541-8.
94. Yunnus M, Masi AT, Calabro SS, Miller KA, Feigenbaun SL: Primary Fibromyalgia: Clinical study of 50 patients with matched normal control. *Sem Arthritis Rheum* 1981, 11:151-69.
95. Bengtsson A, Henrikson KG, Jorfeldt L, Kadedal B, LennmarkenC, Lindstrom F: Primary Fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986, 15:340-7.
96. Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Benneth RM: Clinical characteristics of fibrositis I. A "blinded", controlled study of symptons and tender points. *Arthritis Rheum*.1983, 26:817-24.
97. Nishikai M: Fibromyalgia in Japanese *J Rheumatol* 1992, 18:353-360.

98. Ware JC, Russel J, Campos E: Alfa intrusions into the sleep of depressed and fibromyalgia syndrome patients. *Sleep Res* 1986, 15:210.
99. Moldofski H: Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989, 15(1):91-103.
100. Hauri P, Hawkins DR.:Alpha-delta sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973, 24:233-7.
101. Horne JA, Shackell BS: Alpha-like EEG Activity in non-REM sleep and the fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991, 79(4): 271-6.
102. Molony RR, MacPeck DM, Schiffmann PL, Frank M, Neubrauer JA, Schwartzberg M, Seibold JR: Sleep, sleep apnea, and the Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 1986, 13:797-800.
103. Shackell BS, Horne JA: The alfa sleep anomaly and related phenomena. *Sleep Res* 1987, 16:432-439.
104. Scheuler W, Stinshoff D, Kubicki S: The alfa sleep pattern. *Neuropsychobiol* 1983, 10:183-9.
105. Watson R, Liebmann KO, Jenson J: Alfa-delta sleep: EEG characteristics, incidence, treatment, psychological correlates and personality. *Sleep Res* 1985, 14:226.
106. Moldofski H, Scarisbrisk P: Indution of neurasthenic Musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976, 38:35-44.
- 107.- Moldofski H. Wars JJ: Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non articular reumatism ("fibrositis"). *Pain* 1978, 5:65-71.
- 107a. Moldofski H, Lue FA: The relationship of alfa and delta EEG frequencies to pain and mood in "Fibrositis" patients treated with chlorpromazine and L-tryptophan. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980, 150:71-80.
108. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H: A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986, 29:1371-7.
109. Waylonis GW, Heck W: Fibromyalgia Syndrome. New associations. *Am J Phys Med Rehabil* 1992, 71(6):343-8.
110. Bonica JJ. Biochemistry and modulation de la nociception and pain .In Bonica JJ. Ed. *the managenent of pain*. Lea and Fabiger. Philadelphia 1990.



111. Willis WD: *The pain system: the neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system*. Basel New York Karger 1990.
112. Yunus MB: *Towards a model of pathophysiology of Fibromyalgia: Aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation*. *J Rheumatol* 1992, 16:846-50.
113. Kellgren JH: *Deep pain sensibility*. *Lancet* 1949, 943-9.
114. Stacey MJ: *Free nerve ending in skeletal muscles*. *J anat*, 1969, 105:231-5.
115. Waterlow JC, Jackson AA: *Nutrition and protein turnover in man*. *Br Med Bull* 1981: 37:5-12.
116. Goldberg AL, St John AC: *Intracellular protein degradation in mammalian and bacterial cells: I;art 2*. *Annu Rev Biochem* 1976; 45:747-56.
117. Young VR, Meguid M, Meredith C, et al: *Recent developments in knowledge of human amino acid requirements*. En: *Nitrogen Metabolism in Man*. Waterlow JC, Stephen IML (Eds). London, Applied Science, 1981.
118. Newsholme EA, Leech AR: *Biochemistry for the Medical Sciences*, John Wiley & Sons, Chichester, UK 1983.
119. Creighton T.E. *Structures and molecular properties*. En *proteins*. W.H. Freeman and Company Nueva York. USA 1993.
120. Scriver CH, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: *Disorders in metabolism of amino acids*. En *metabolic and molecular bases of inherited diseases*, Scriver CH (Ed) Macgraw-Hill 1995.
121. Skeie BN, Kvetan V, Gil K et al: *Branch-chain amino acids: Their metabolism and clinical utility*. *Critical Care Med* 1990, 549-571.
122. Iversen LL: *Neurotransmitters and CNS disease. Introduction* *Lancet* 1982, ii:914-8.
123. Newsholme EA, Leech AR: *Biochemistry for the Medical Sciences*, John Wiley & Sons Chichester, UK, 1983,.
124. Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E: *Precursor control of neurotransmitter synthesis*. *Pharmacol. Rev.* 1980, 32:315-35.
125. Youdim MB, Holzbauer M, Woods HF: *Physicochemical properties development and regulation of central and peripheral monoamine oxidase activity*. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974; 12:11-28.
126. Young SN: *The clinical psychopharmacology of tryptophan*. En *Nutrition and the Brain*. Vol 7. Wurtman RJ, Wurtman JJ (Eds)., Raven Press, Nueva York, 1986.
-

127. Bender DA: Biochemistry of tryptophan into the brain: Dietary influences on serotonergic function. *Bibl Nutr Dieta* 1986; 38:82-6.
- 128.. Newsholme EA, Stanley JC: Substrate cycles: Their role in control of mechanism with specific references to the liver. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3:295-305.
129. Dohm GL, Beecher GR, Warren RQ, et al: Influence of exercise on free amino acid concentrations in rat tissues. *J Appl Physiol* 1981; 50:41-4.
130. Oldendorf WH: Uptake of radiolabeled essential amino acids by brain following arterial injection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136:385-6.
131. Pardridge WM: Kinetics of competitive inhibition of neutral amino acid transport across the blood-brain barrier. *J Neurochem* 1977; 28: 103-8.
132. McMenamy RH, Oncley JL: The specific binding of L-Tryptophan to serum albumin. *J. Biol. Chem.* 1958, 233:1436-49.
133. Curzon G, Friedel J, Knott PJ: The effect of fatty acids on the binding of tryptophan to plasma protein. *Nature* 1973; 242: 198-200.
134. Grahame-Smith DG: Studies in vivo on the relationship between brain triptophan, brain 5 HT syntesis and hiperactivity in rats treated with a monoamine oxidase inhibition and L-tryptophan. *J. Neurochem* 1971, 18:1053-64.
135. Marsden CA, Curzon G: Studies on the behavioral effects of tryptophan and chloto phenylalanine. *Neuropharmacology* 1976, 15:165-71.
136. Grahame-Smith DG, Green AR: The role of brain 5-hydroxy tryptamine in the hyperactivity produced in rats by lithium and monoamine oxidase inhibition. *Br J Pharmacol* 1974; 50:443P.
137. Ternaux JP, Boireau A, Bourgoin S, et al: In vivo release of 5 HT in the lateral ventricle of the rat: Effects of 5-hydroxytryptophan and tryptophan. *Brain Res* 1976; 101 :533-48.
138. Khatra BS, Chawla RK, Sewell CW, et al: Distribution of branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenases in primate tissues. *J Clin Invest* 1977; 59:558-64.
139. Ichihara A, Koyama F: Transaminase of branched chain amino acids. I. Branched chain amino acids- $\alpha$ -ketoglutarate. *J Biochem* 1969, 65:539-44.
140. Wahren J, Felig P, Hagenfeldt L: Effect of protein ingestion on splanchnic and leg metabolism in normal man and in patients with diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1976; 57:987-99.
-

141. Goldstein L, Newsholme EA: *The formation of alanine from amino acids in diaphragm muscle of the rat.* *Biochem J* 1976; 154:555-8.
142. Snell K: *Muscle alanine synthesis and hepatic gluconeogenesis.* *Biochem Soc Trans* 1980; 8:205-13.
143. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MSM: *Glutamine metabolism in lymphocytes: Its biochemical, physiological and clinical importance.* *Q J Exp Physiol* 1985; 70:473-89.
144. Miller LL: *The role of the liver and the non-hepatic tissues in the regulation of free amino acid levels in the blood.* En: *Amino Acid Pools: Distribution, Formation, and Function of Free Amino Acids.* Holden JT (De). Amsterdam, Elsevier. 1962.
145. Windmueller HG, Spaeth AE: *Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine.* *J Biol Chem* 1974, 249:5070-9.
146. Felig P: *Amino acid metabolism in man.* *Annu Rev Biochem* 1975; 44:933-55.
147. Goldberg AL, Demartino G, Chang TW: *Release of gluconeogenic precursors from skeletal muscle.* In: *Proceedings of the FEBS 11th Annual Meeting.* Copenhagen. 1978. 347-358.
148. Kinney JM, Elwyn DH: *Protein metabolism and injury.* *Annu Rev Nutr* 1983; 3:433-45.
149. Dudrick PS, Souba WW: *Amino Acids in surgical nutrition.* *Surgical Clin North Am.* 1991, 71:459-476.
150. SKeie B, Kvetan V, Gil K et als : *Branches aminoacids: Their metabolism ans clinical utility.* *Critical care Med* 1990, 18:549-571.
151. Freund H, Ryn JA, Fischer JE: *Aminoacid derangements in patients with sepsis: Treatment with breanched chain aminoacid rich infusions.* *Ann Surg* 1978, 188:423-30.
152. Cynober L: *Amino acid Metabolism in Thermal Burns.* *J. Parenteral Enteral Nutr.* 1989, 13:196-205.
153. Roth E, Funovics J, Muehlbacker F, et al: *Metabolic disorders in severe abdominalai sepsis: Glutamine deficiency in skeletal muscle.* *Clin Nutr* 1982; 1:25-34.
154. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM: *the fibromyalgia impac questionnaire: development and validation.* *J. Rheumatol* 1991, 18: 728-33.
155. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH, Dunaif R: *The Arthritis Impact Measurements Scales: Further investigations of health status measure.* *Arthritis Rheum* 1982, 25:1048-53.

156. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG: *Measurements of pain outcome in arthritis. Arthritis Rheum* 1980, 23:137-145.
157. Esteve-Vives J, BattleGualda E, Reig A and the Grupo para la adaptación del HAQ a la población española: *Spanish version of the health Assesment Questionnaire.: Reability, validity and transcultural Equivalency. J. Rheumatol*: 1993, 20:2116-22.
158. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE: *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Manual para la versión española. 3ª Edición Tea Ediciones. Madrid* 1988.
159. Beck AT, Beamesderfer A: *Assesment of depression: the depression inventory, modern ploblem in Psysopharmacology. Vol 7. Edited by P. Pychot. Basel, Karger, 1974, pages 151-169.*
160. Derogatis LR: *SCL90-R, Administration, Scoring, and the procedures manual. Baltimore. LR Derogatis, 1977.*
161. Cohen SA, Bidlingmeyer BA, Tarvin TL: *PITC derivatives in aminoacids analysis. Nature* 1986, 320:769-770.
162. Hernanz A, Polanco I. *Plasma precursor aminoacids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. Gut* 1991, 32:1478-81.
163. Prescott E, Kjöler M, Jacobsen S, Bulow P, Danneskiold-Samsøe B, Kamper-Jorgensen F: *Fibromyalgia in the dannish population. I A prevalence study.Scand J Rheumatol* 1993, 22:233-7.
164. Rodríguez Franco R, Lanzas G, Gonzalez I, Atero F, Cruzado JA, Collados M. *Discapacidad y Síndrome Fibromiálgico. Rehabil Medicina (en prensa).*
165. Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neuman L, Boehm R, Sukenik S: *Assesment of non-articular tenderness and prevalence de Fibromyalgia in Children. J. Rheumatol* 1993, 20:368-370.
166. Pastor MA, Salas E, López S et als. :*Patients beliefs about their lack of pain control in primary Fibromyalgia Syndrome. Br J. Rheumatol* 1993, 32:484-9.
167. Simons DG: *Muscle pain Syndromes. Part 1. Am J Phys Med* 1975, 54:289-311.
168. Muller W. *The fibrositis syndrome: diagnosis, diferencial diagnosis and pathogenesis. Scand J Rheumatol* 1987, 65:40-53.
169. Cathey MA, Wolfe F, Kleinheksel SM, Hawley DJ: *Socioeconomic impact fibrositis: a study of 81 patients with primary fibrositis. Am J Med* 1986, 81(suppl 3a):78-84.
170. Wolfe F: *The clinical syndrome of Fibrositis. Am J Med* 1986, 81:7-14.
-

171. Bennet RM. Confounding features of the fibromyalgia Syndrome: A current perspective of differential diagnosis. *J Rheumatol* 1989, 16 (suppl 19):58-61.
172. Wysenbeek AJ, Shapira Y, Leibovici L: Primary fibromyalgia and the chronic fatigue syndrome. *Rheumatol Int* 1991, 10:227-9.
173. Goldenberg DL, Simms RW, Geiger A, Komaroff AL: High frequency of Fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arthritis Rheum* 1990, 33:381-7.
174. Bennett RM. Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. *West J Med* 1981, 134:405-13.
175. Granges G, Littlejohn GO: Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with primary fibromyalgia syndrome, *Arthritis Rheum* 1993, 36(5):642-647.
176. Wolfe F, Simons DG, Friction J, Bennett M et al. The fibromyalgia and Myofascial Pain Syndromes. A preliminary study of tender points and trigger points in persons with Fibromyalgia, Myofascial Pain Syndrome and no disease. *J Rheumatol* 1992, 19:944-52.
177. Bakker C, Rutten M, Van Santen-Hoeufft M, Bolwijn P, Van Doorslaer E, Bennet K, Van Der Linden S: Patients Utilities in Fibromyalgia and the Association with Other Outcome Measures. *J Rheumatol* 1995, 22:8 1536-43.
178. Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E: Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Comparison of the Quality of Life. *J Rheumatol* 1995, 22:2 : 270-4.
179. Wolfe F: Disability and the dimensions of distress in fibromyalgia. *J. Musculoskeletal Pain* 1993, 1 1:65-87.
180. Burckhardt Cs, Clark SR, Bennet RM: Fibromyalgia and Quality of Life: A Comparative Analysis. *J Rheumatol* 1993, 20: 475-9.
181. Robles JI, Garcia de León M., Rodríguez Franco R., González A., Del Valle L. Estudio del sueño mediante técnicas de registro actométricos en pacientes afectados de Síndrome Fibromiálgico. *Vigilia Sueño* 1996, 8:16-20.
182. Branco J.; Atalaia A. y Paiva T. : Sleep Cycles and Alpha Delta Sleep in Fibromyalgia Syndrome. *J. of Rheumatology*. 1994, 21:1113-17.
183. Rodríguez Franco R., Robles JI, Garcia de León M, Pascual C, Cruzado JA. Activity continuous monitoring in patients diagnosed of Fibromyalgic Syndrome. Comparison with the assessment with questionnaires. *Rheumatology in Europe*. 1995, 3:57.

184. *Neurohormonal: Abnormal laboratory finding related to pain and fatigue in Fibromyalgia.* J. Musc. Pain 1995, 3:59-65.
186. Chen JG, Kempson SA: *Osmoregulation of neutral aminoacid transport.* Experimental Biol Med. 1995, 210: 1-6.
187. I. Wernerman J, Hammarqvist F, Botta D, Von der Decken A. *Stress hormones alter the pattern of de free amino acids in Human Skeletal muscle.* Clin Physiol 1993, 13:309-19.
188. Ratheiser K, Komjati M, Gasic S, Bratusch- Marrain P, Waldhäusl W.: *Effect of stress hormones on transsplanchnic balance of exogenous amino acids in healthy man.* Metabolism 1991, 40:1298-1304.
189. Hammarqvist F, Von der Decken A, Vinnars E, Wernerman J.: *Stress hormone and amino acid infusion in healthy volunteers: Short term effects on proteins synthesis and amino acid metabolism in Skeletal muscle.* Metabolism 1994, 43:1158-63.
190. Essen P., Wernerman J, Sonnenfeld T. *Free aminoacids in plasma and muscle during 24 h postoperatively.* Clin Physiol 1993, 12:165-79.
191. Munro HN- *Hormones and the metabolic response to injury.* N Engl J Med 1979; 300:41.
192. Newsholme EA, Blomstrand E, Hassment P, Ekblom B: *Physical and mental fatigue: do changes in plasma aminoacids play a role ?.* Biochem Soc trans 1991, 19:358-362.

---

**INDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

---





---

<i>Tabla I. Sinónimos del Síndrome Fibromiálgico.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabla II. Diferencias entre el Síndrome Fibromiálgico y el Reumatismo Psicógeno....</i>	<i>30</i>
<i>Tabla III. Relaciones entre el Síndrome Fibromiálgico y enfermedades psiquiátricas.</i>	<i>31</i>
<i>Tabla IV. Características del dolor, según el A.C.R.....</i>	<i>75</i>
<i>Tabla V. Localización de los puntos sensibles a la presión.....</i>	<i>76</i>
<i>Tabla VI. Características de pacientes y controles.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabla VII. Flujo y gradientes del análisis HPLC.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabla VIII. Presentación de los resultados del análisis HPLC.....</i>	<i>87</i>
<i>Tabla IX. Características demográficas.....</i>	<i>96</i>
<i>Tabla X. Localización del dolor en los pacientes con Síndrome Fibromiálgico.....</i>	<i>96</i>
<i>Tabla XI. Comparación de la intensidad del dolor.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabla XII. Síntomas funcionales y Fibromialgia.....</i>	<i>99</i>
<i>Tabla XIII. Síntomas del sueño y Síndrome Fibromiálgico.....</i>	<i>101</i>
<i>Tabla XIV. Exploración de los puntos sensibles a la presión.....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla XV. Escalas analógicas y Fibromialgia.....</i>	<i>106</i>
<i>Tablas XVI. Escalas de impacto de la artritis.....</i>	<i>108</i>
<i>Tabla XVII. Escalas de SCL90-M y Fibromialgia.....</i>	<i>109</i>
<i>Tabla XVIII. Concentraciones plasmáticas de los aminoácidos entre pacientes y controles (I). ....</i>	<i>110</i>
<i>Tabla XIX. Concentraciones plasmáticas de los aminoácidos entre pacientes y controles (II).....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla XX. Concentraciones plasmáticas de los diferentes grupos de aminoácidos.....</i>	<i>113</i>
<i>Tabla XXI. Cocientes de transporte de grandes aminoácidos neutros.....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla XXII. Registro actográfico del sueño. ....</i>	<i>116</i>

---

<i>Tabla XXIII. Correlaciones entre aminoácidos y variables clínicas(I).....</i>	<i>118</i>
<i>Tabla XXIV. Correlaciones entre aminoácidos y manifestaciones clínicas (II).....</i>	<i>119</i>
<i>Tablas XXV. Correlaciones entre escalas analógicas y concentraciones séricas de aminoácidos (I).....</i>	<i>121</i>
<i>Tabla XXVI. Correlaciones entre escalas analógicas y concentraciones séricas de aminoácidos (II). ....</i>	<i>122</i>
<i>Tabla XXVII. Aminoácidos y calidad de vida. (I) .....</i>	<i>124</i>
<i>Tabla XXVIII. Aminoácidos y calidad de vida (II) .....</i>	<i>125</i>
<i>Tabla XXIX. Aminoácidos y manifestaciones psicológicas (I). ....</i>	<i>126</i>
<i>Tabla XXX. Aminoácidos y manifestaciones psicológicas (II) .....</i>	<i>127</i>
<i>Tabla XXXI. Aminoácidos y manifestaciones psicológicas (III). ....</i>	<i>128</i>
<i>Tabla XXXII. Aminoácidos y manifestaciones psicológicas (IV). ....</i>	<i>129</i>
<i>Tabla XXXIII. Monitorización del sueño y concentraciones plasmáticas de aminoácidos (I). ....</i>	<i>130</i>
<i>Tabla XXXIV Monitorización del sueño y concentraciones plasmáticas de aminoácidos (II). ....</i>	<i>131</i>
<i>Tabla XXXV. Matriz de correlaciones de los aminoácidos (I).....</i>	<i>132</i>
<i>Tabla XXXVI. Matriz de correlaciones de los aminoácidos (II).....</i>	<i>133</i>
<i>Tabla XXXVII. Matriz de correlaciones de los aminoácidos (III).....</i>	<i>134</i>
<i>Tabla XXXVIII. Factores extraídos para el análisis factorial.....</i>	<i>134</i>
<i>Tabla IXL. Factores que intervienen en el modelo "bio-psico-social".....</i>	<i>140</i>
<i>Tabla XL. Síntomas y síndromes de disfunción neuroendocrina.....</i>	<i>145</i>
<i>Tabla XLI. Principales diagnósticos diferenciales de la Fibromialgia.....</i>	<i>147</i>
<i>Tabla XLII. Sistemas de transporte de aminoácidos.....</i>	<i>167</i>

<i>Figura 1. Localización de los puntos sensibles a la presión ("tender points"), según el A.C.R. ....</i>	<i>15</i>
<i>Figura 2. Síndromes del disfunción neuroendocrina. ....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 3. Mecanismos patogénicos que contribuyen al desarrollo y cronificación de la Fibromialgia a partir del músculo.....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 4. Neurotransmisores en el asta posterior. ....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 5. Componentes centrales y periféricos del estrés.....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 6. Interrelaciones entre los ejes hipotálamo-hipófiso-adrenal y los sistemas neuroendocrinos. ....</i>	<i>27</i>
<i>Figura 7. Factores psicológicos para el desarrollo y cronificación del Síndrome Fibromiálgico. ....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 8. Conceptos del dolor. ....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 9. El asta posterior y la "puerta" a los estímulos nociceptivos.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 10. Interrelación entre factores periféricos y centrales en la Fibromialgia....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 11. Estructura química de los aminoácidos comunes.....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 12. De los aminoácidos y el ciclo del ácido cítrico.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 13. Sistema de transaminación.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 14. El papel central de las reacciones de transaminación.....</i>	<i>51</i>
<i>Figura 15. Registro de las concentraciones séricas de aminoácidos obtenidas en el HPLC.....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 16. Registro actográfico.....</i>	<i>88</i>
<i>Figura 17. Estado civil. ....</i>	<i>95</i>
<i>Figura 18. Número de hijos por pacientes. ....</i>	<i>95</i>
<i>Figura 19. Actividad laboral.....</i>	<i>95</i>

---

<i>Figura 20. Nivel de estudios. ....</i>	<i>95</i>
<i>Figura 21. Distribución de la intensidad del dolor. ....</i>	<i>97</i>
<i>Figura 22. Distribución del dolor en las diferentes regiones corporales.....</i>	<i>97</i>
<i>Figura 23. Frecuencia de síntomas “funcionales” y Fibromialgia.....</i>	<i>100</i>
<i>Figura 24. Calidad del sueño. ....</i>	<i>101</i>
<i>Figura 25. Dificultad para conciliar el sueño. ....</i>	<i>102</i>
<i>Figura 26. Interrupciones durante el sueño. ....</i>	<i>102</i>
<i>Figura 27. Sueño reparador.....</i>	<i>102</i>
<i>Figura 28. Necesidad de ingesta de medicación para dormir. ....</i>	<i>102</i>
<i>Figura 29. N° de puntos sensibles a la presión en la mitad superior del cuerpo.....</i>	<i>103</i>
<i>Figura 30. N° de puntos sensibles a la presión en la mitas inferior del cuerpo.....</i>	<i>104</i>
<i>Figura 31. Dimensiones de la EMIA y Fibromialgia. ....</i>	<i>107</i>
<i>Figura 32. Escalas del SCL90-M y Fibromialgia. ....</i>	<i>109</i>
<i>Figura 33. Niveles plasmáticos de isoleucina ....</i>	<i>112</i>
<i>Figura 34. Niveles de leucina.....</i>	<i>112</i>
<i>Figura 35. Niveles plasmáticos de lisina.....</i>	<i>112</i>
<i>Figura 36. Niveles plasmaticos de serina.....</i>	<i>112</i>
<i>Figura 37. Niveles plasmáticos de valina.....</i>	<i>114</i>
<i>Figura 38. Niveles plasmáticos de Triptófano.....</i>	<i>114</i>
<i>Figura 39 Niveles plasmáticos de fenilalanina.....</i>	<i>114</i>
<i>Figura 40. Registros actométricos.....</i>	<i>115</i>
<i>Figura 41. Correlación entre la glicina y VAS.....</i>	<i>117</i>
<i>Figura 42. Correlación entre la fatiga y la isoleucina.....</i>	<i>118</i>
<i>Figura 43. Correlación entre la fatiga y los niveles de leucina.....</i>	<i>119</i>

---

<i>Figura 44. Correlación entre la fatiga y la fenilalanina.....</i>	<i>123</i>
<i>Figura 45. Correlación entre fatiga y los niveles de serina.....</i>	<i>123</i>
<i>Figura 46. Distribución del dolor en las diferentes regiones corporales.....</i>	<i>143</i>
<i>Figura 47. Escala de Impacto de la artritis.....</i>	<i>150</i>
<i>Figura 48. Catabolismo del triptófano.....</i>	<i>163</i>
<i>Figura 49. Diferencias entre dolor y nocicepción.....</i>	<i>170</i>
<i>Figura 50. Catabolismo de los aminoácidos ramificados.....</i>	<i>171</i>
<i>Figura 51. Vías metabólicas de la fenilalanina.....</i>	<i>175</i>
<i>Figura 52. Aminoacidograma por HPLC.....</i>	<i>178</i>

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D.CARLOS PEREZ DE OTEYZA, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL MILITAR Y UNIVERSITARIO "GOMEZ ULLA", DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

INFORMA: que el presente trabajo de investigación clínica titulado "LOS AMINOACIDOS Y EL SINDROME FIBROMIALGICO: SU POSIBLE PAPEL PATOGENETICO", ha sido realizado por D.RAMON RODRIGUEZ FRANCO, bajo mi dirección, en el Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central y Universitario "Gómez Ulla", y que a mi juicio cumple los requisitos metodológicos exigibles para optar al Grado de Doctor por el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense, por lo cual autorizo su presentación a trámite como Tesis Doctoral.

V.º B.º  
EL TUTOR (2)



El Director de la Tesis

Fdo.: \_\_\_\_\_  
(fecha y firma)

D.N.I.:

Fdo.: Carlos Pérez de Oteyza  
(fecha y firma)  
D.N.I.: 51 042 824 M

## INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. RAFAEL ENRIQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. RAMON RODRIGUEZ FRANCO, titulado: "LOS AMINOACIDOS Y EL SINDROME FIBROMIALGICO: SU POSIBLE PAPEL PATOGENETICO", dirigido por el Prof. Dr. Carlos Pérez de Oteyza, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión  
Consejo Departamento

20 JUN. 1996



El Director del Departamento

Fdo.: Prof. Dr. R. Enríquez de Salamanca  
(fecha y firma)